



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS

# Utilisation du vaccin IXCHIQ dans le contexte épidémique de chikungunya dans les territoires de La Réunion et de Mayotte

Validé par le Collège le 27 février 2025

---

# Descriptif de la publication

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Titre</b>                  | <b>Utilisation du vaccin IXCHIQ dans le contexte épidémique de chikungunya dans les territoires de La Réunion et de Mayotte</b>   |
| <b>Méthode de travail</b>     | AVIS URGENT   |
| <b>Objectif(s)</b>            | Définir une stratégie réactive à court terme visant à prévenir la survenue de formes graves dans les populations à risque, dans les territoires de La Réunion et de Mayotte   |
| <b>Cibles concernées</b>      | Décideurs publics   |
| <b>Demandeur</b>              | Direction Générale de la Santé (DGS)  |
| <b>Promoteur(s)</b>           | Haute Autorité de Santé (HAS)   |
| <b>Pilotage du projet</b>     | Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV), Maheninasy RAKOTONDRAINIPIANA (Cheffe de projet scientifique, SESPEV), Elisabeth ROUVEIX (Chargée de projet)  |
| <b>Auteurs</b>                | Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV), Maheninasy RAKOTONDRAINIPIANA (Cheffe de projet scientifique, SESPEV), Elisabeth ROUVEIX (Chargée de projet), Frédérique D'HERBE (Adjointe à la cheffe de service, SESPEV), Andrea LASSERRE (Cheffe de Service, SESPEV) |
| <b>Recherche documentaire</b> | Emmanuelle BLONDET (Documentaliste), Sylvie LASCOLS (Assistante documentaliste)   |
| <b>Validation</b>             | 27 février 2025   |
| <b>Actualisation</b>          | mars 2025   |
| <b>Autres formats</b>         |   |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de Santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de Santé – février 2025 ISBN : 978-2-11-172714-4

# Sommaire

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introduction</b>  | <b>7</b>  |
| <b>1. Contexte</b>   | <b>8</b>  |
| 1.1. Maladie   | 8         |
| 1.2. Situation épidémiologique à La Réunion et à Mayotte   | 10        |
| 1.2.1. Caractéristiques de la précédente épidémie de chikungunya survenue à La Réunion (2005 – 2007) | 11        |
| 1.2.2. Caractéristiques de la précédente épidémie de chikungunya survenue à Mayotte (2005 – 2006)    | 14        |
| <b>2. Informations générales sur le vaccin</b>   | <b>16</b> |
| 2.1. Caractéristiques du vaccin  | 16        |
| 2.1.1. Classification  | 16        |
| 2.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin  | 16        |
| 2.1.3. Conservation  | 16        |
| 2.2. Autorisation de mise sur le marché  | 16        |
| 2.2.1. Indications   | 16        |
| 2.2.2. Posologie et schéma vaccinal  | 16        |
| 2.2.3. Contre-indications  | 16        |
| 2.2.4. Précautions d'emploi  | 16        |
| 2.2.5. Co-administration   | 17        |
| <b>3. Présentation des données disponibles</b>   | <b>18</b> |
| 3.1. Etudes réalisées dans le cadre du développement clinique du vaccin IXCHIQ                       | 18        |
| 3.2. Immunogénicité  | 20        |
| 3.2.1. Détermination du seuil prédictif de protection chez le primate non-humain                     | 20        |
| 3.2.2. Confirmation du seuil prédictif de protection chez l'Homme                                    | 22        |
| 3.2.3. Etude de phase I  | 23        |
| 3.2.4. Etudes de phase III   | 24        |
| 3.3. Tolérance   | 29        |
| 3.4. Phénomène de facilitation immune  | 34        |
| 3.5. Etude de modélisation   | 34        |
| 3.6. Recommandations internationales   | 35        |
| 3.7. Données manquantes  | 35        |
| 3.7.1. Efficacité vaccinale  | 35        |
| 3.7.2. Durée de protection   | 36        |
| 3.7.3. Co-administration   | 36        |
| 3.7.4. Sécurité  | 36        |

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| 3.8. Etudes en cours et à venir    | 36        |
| <b>Conclusion</b>                  | <b>38</b> |
| <b>Table des annexes</b>           | <b>41</b> |
| <b>Remerciements</b>               | <b>48</b> |
| <b>Références bibliographiques</b> | <b>49</b> |
| <b>Abréviations et acronymes</b>   | <b>52</b> |

## Table des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Distribution des cas de chikungunya et taux de déclaration par tranche d'âge, La Réunion, S33/2024 à S6/2025 (non consolidée) – Source : SpF, 2025 | 11 |
| Figure 2 : Schéma de l'étude de détermination du seuil prédictif de protection chez le primate non-humain   | 20 |

## Table des tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1 : Etudes du développement clinique du vaccin IXCHIQ chez l'adulte dont les résultats sont disponibles   | 19 |
| Tableau 2 : Etude VLA1553-301 : population d'analyse  | 24 |
| Tableau 3 : Etude VLA1553-301 : caractéristiques des sujets inclus – population de tolérance  | 25 |
| Tableau 4 : Etude VLA1553-301 : proportion de sujets présentant une séro-réponse (titre d'anticorps neutralisant du CHIKV $\geq 150$ par $\mu$ PRNT <sub>50</sub> ) après l'administration d'une dose unique du vaccin en fonction de la strate d'âge – population pp                   | 25 |
| Tableau 5 : Etude VLA1553-301 : synthèse des MGT en anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV, proportion de sujets présentant une séroconversion et facteur de multiplication du titre d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV vs inclusion                                  | 26 |
| Tableau 6 : Etude VLA1553-303 : proportion de sujets présentant une séro-réponse (titre d'anticorps neutralisants du CHIKV $\geq 150$ par $\mu$ PRNT <sub>50</sub> ) jusqu'à deux ans après l'administration d'une dose unique de vaccin en fonction de la strate d'âge – population pp | 28 |
| Tableau 7 : Etude VLA1553-303 : synthèse des sujets présentant une séroconversion et facteur de multiplication du titre d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV vs inclusion   | 28 |
| Tableau 8 : Principaux résultats de tolérance des études VLA1553-301 et VLA1553-302 – population tolérance  | 32 |
| Tableau 9 : Etat des lieux de la mise sur le marché des recommandations pour l'utilisation d'IXCHIQ dans le monde   | 35 |
| Tableau 10 : Etudes en cours ou à venir pour le vaccin IXCHIQ   | 36 |
| Tableau 11 : Développements en cours et à venir pour le vaccin IXCHIQ   | 36 |
| Tableau 12: Caractéristiques démographiques de l'étude de séro-épidémiologie de Yoon <i>et al.</i> sur une cohorte prospective menée à Cebu City aux Philippines, de 2012 à 2013 (48)   | 44 |
| Tableau 13 : Evènements indésirables (EI) sollicités systémiques et au site d'injection survenus 10 à 14 jours après la vaccination dans les études VLA1553-101, -301 et -302   | 45 |
| Tableau 14 : Evènements indésirables (EI) sollicités systémiques et au site d'injection considérés comme reliés au traitement survenus 10 à 14 jours après la vaccination dans les études VLA1553-101, -301 et -302   | 45 |
| Tableau 15 : Evènements indésirables (EI) non sollicités (> 0,5 %) rapportés jusqu'à 6 mois après la vaccination dans les études VLA1553-101, -301 et -302  | 46 |

Tableau 16 : Évènements indésirables (EI) non sollicités (> 0,5 %) considérés comme reliés au traitement et rapportés jusqu'à 6 mois après la vaccination dans les études VLA1553-101, -301 et -302 47

# Introduction

Depuis le 23 août 2024, Santé publique France (SpF) enregistre une recrudescence des cas autochtones de chikungunya sur l'Île de la Réunion, avec 1 773 cas comptabilisés au 25 février 2025 (1). Une intensification de la circulation du virus avec une dispersion géographique préoccupante sur le territoire sont observées depuis décembre 2024 (2). Le préfet de La Réunion a déclenché le niveau 3 du dispositif ORSEC « Arboviroses », ce qui correspond à la circulation d'une épidémie à faible intensité avec le déploiement de moyens nécessaires correspondant (3). À ce jour, l'impact sanitaire demeure relativement faible avec treize hospitalisations de plus de 24h de déclarées (pas de signe de sévérité) (1).

Dans ce contexte, la HAS a été **saisie en urgence par la Direction générale de la santé (DGS)** pour émettre un avis sur la **stratégie vaccinale à mettre en œuvre contre le chikungunya, avec le vaccin IXCHIQ (laboratoire VALNEVA), disposant déjà d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis le 28 juin 2024 (4), pour les territoires de La Réunion et de Mayotte en tenant compte des données disponibles à date, dans un objectif de prévention de la survenue de formes graves dans les populations à risque.** Par ailleurs, la DGS souhaite que soient précisés **les groupes de population à prioriser en prévention** en termes d'âge, de statut immunitaire et de pathologies sous-jacentes, **en tenant compte du nombre de doses de vaccin IXCHIQ disponibles à court terme et mobilisables à moyen terme.**

Ainsi, l'objectif de cet avis est de définir une stratégie réactive à court terme visant à prévenir la survenue de formes graves dans les populations à risque, dans les territoires de La Réunion et de Mayotte.

Le présent avis est une réponse à une demande en urgence de la DGS et ne constitue pas une stratégie de prévention du chikungunya, qui sera elle développée *a posteriori* en incluant également le vaccin VIMKUNYA du laboratoire BAVARIAN NORDIC, qui vient d'obtenir une AMM le 28 février 2025.

# 1. Contexte

## 1.1. Maladie

Le **chikungunya (CHIK)** est une maladie infectieuse due à un arbovirus : le **virus du chikungunya (CHIKV)**.

Le CHIKV est un virus à ARN, enveloppé, simple brin, appartenant au genre *Alphavirus* de la famille des *Togaviridae*. Il existe trois génotypes différents du CHIKV, appartenant tous au même sérotype, distingués sur la base de leur origine géographique : Afrique de l'Ouest (WA), Afrique de l'Est, Centrale et du Sud (ECSA) qui comprend le sous-lignage de l'Océan Indien (IOL), et Asie (5). **À noter qu'il n'existe qu'un seul sérotype pour le CHIKV**, contrairement au virus de la dengue.

Le CHIKV est transmis à l'être humain (principal réservoir) par piqûre de moustiques diurnes du genre *Aedes*, *A. aegypti* et *A. albopictus* (moustique tigre), lesquels sont également vecteurs du virus de la dengue, de la fièvre jaune et du zika. La transmission vectorielle est la principale voie de transmission interhumaine de l'infection. Une transmission marginale est possible par accident d'exposition au sang ou par une transmission verticale de la mère à l'enfant (6).

Les infections par le CHIKV peuvent évoluer de manière aiguë, subaiguë ou chronique. Elles sont symptomatiques dans environ 75 % des cas (7).

À la suite d'une piqûre de moustique femelle infectée, une période d'incubation de 3 à 7 jours a lieu avant l'apparition éventuelle de symptômes de la maladie. La **phase aiguë** de la maladie dure environ 5 à 10 jours (**période virémique**). Cette phase est caractérisée par une forte fièvre d'apparition brutale, des arthralgies intenses touchant principalement les extrémités (poignets, chevilles, phalanges), des myalgies et une asthénie. D'autres signes cliniques peuvent être retrouvés, notamment une éruption cutanée maculopapuleuse, des arthrites, des céphalées, des nausées, des vomissements et des signes hémorragiques (épistaxis, gingivorragie). Les symptômes peuvent durer de quelques jours à plusieurs mois (8, 9). Dans près de 70 % des cas, l'évolution est marquée par une forme prolongée au-delà des 4 premières semaines et persistant jusqu'à 3 mois, dit « **stade post-aigu** ». Parmi ces patients, 40 – 60 % d'entre eux évolueront vers une phase chronique avec persistance des signes au-delà du 3<sup>ème</sup> mois (8, 9) soit environ un tiers des patients infectés. **L'arthralgie chronique est le symptôme le plus fréquemment rapporté dans ces formes prolongées**. La proportion de patients présentant une arthralgie chronique varie en fonction des prédispositions individuelles des patients (facteurs de risque : âge de plus de 45 ans, comorbidités, arthralgies préexistantes) (9-11) et de la présentation de la maladie au stade aigu (9, 12, 13). D'autres symptômes chroniques ont également été rapportés : myalgie et arthrites (8). Environ 10 % des personnes qui font une polyarthralgie aiguë feront une forme chronique (14). Chez certaines personnes, la fatigue et les douleurs sont suffisamment sévères pour limiter les activités de la vie quotidienne (15) (telles que cuisiner, s'habiller ou conduire (16)) et impacter négativement la santé mentale (sautes d'humeur, baisse d'appétit, troubles du sommeil ou dépression) (17). De telles conséquences peuvent entraîner une absence à l'école ou au travail, et surtout une altération de la qualité de vie, mesurée à l'aide de questionnaires standardisés (tels que SF-12, SF-36, GHQ-12) dans différentes publications, et dont les niveaux peuvent être semblables à ceux observés chez des patients souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde (18, 19).

Dans de **rare cas** (0,5 %), **des formes atypiques** peuvent survenir durant la phase aiguë de la maladie, principalement chez des sujets vulnérables (**jeunes enfants, personnes âgées, éthyliques chroniques, personnes présentant des pathologies chroniques**). Ces formes atypiques se tradui-

sent par des symptômes gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales), neurologiques (méningoencéphalites, syndrome de Guillain-Barré, myélite, encéphalomyélite aiguë disséminée, confusion, névrite optique) (20), des lésions des muqueuses (ulcération buccale ou génitale, conjonctivite) et des malaises (hypotension, dysautonomie).

**Les formes atypiques peuvent d'emblée être graves** avec des complications neurologiques (méningoencéphalites), musculaires (rhabdomyolyse), cardiovasculaires (myocardite), dermatologique (dermatoses bulleuses), hépatique (hépatite fulminante) (9).

Plus fréquemment, la maladie provoque **une décompensation de maladies chroniques préexistantes** et peut engendrer des complications générales (déshydratation, accidents thromboemboliques ou perte d'autonomie) (9).

Chez la femme enceinte, l'infection par le CHIKV n'augmente pas le risque de fausse-couche, de mort fœtale *in utero* ou de malformation congénitale. Par ailleurs, lorsque l'accouchement survient dans les 5 jours qui suivent, ou le jour qui précède les premiers signes cliniques de la mère (c'est-à-dire lorsqu'elle est en période virémique), un nouveau-né sur deux est infecté (9). De plus, une infection néonatale de forme sévère survient une fois sur quatre chez le nouveau-né, qui développe une encéphalopathie et/ou des troubles hémodynamiques. Le taux de mortalité de ces formes graves chez le nouveau-né s'élève à 50 % et le risque de survenue de séquelles psychomotrices post-encéphalopathie demeure important (6).

La **mortalité** liée au CHIK demeure faible (~ 0,01 – 0,1 %), essentiellement en lien avec le décès de **personnes âgées de plus de 75 ans et/ou l'existence de pathologies chroniques** (9). Une étude réalisée sur la cohorte brésilienne dite « des 100 millions » (CadÚnico, une cohorte rétrospective dynamique qui comprend 130 millions d'individus inscrits au registre unique des programmes sociaux brésiliens), a permis d'observer que le CHIK est associé, chez les sujets infectés, à un risque accru de décès dans les trois mois après l'apparition des symptômes, par comparaison aux sujets non infectés. Concernant les **causes spécifiques de décès chez les personnes infectées au CHIK, le risque de mortalité due au diabète (IRR = 8,43 – IC à 95 % (Intervalle de Confiance à 95 %) [5,00 ; 14,21]), aux maladies cérébro-vasculaires (IRR = 3,73 – IC à 95 % [1,50 ; 4,96]) et aux maladies coronariennes (IRR = 2,38 – IC à 95 % [1,33 ; 4,26]), augmente dans les 28 jours après le début des symptômes** (21).

En métropole, la procédure de diagnostic du CHIK s'inscrit dans le cadre du plan anti-dissémination du CHIK et de la dengue (22). La **preuve diagnostique d'une infection par le CHIKV est biologique : par la détection du virus** (diagnostic direct par RT-PCR en phase virémique, soit de J1 à J7) **et/ou des anticorps spécifiques IgM et IgG** (RT-PCR entre J0 et J5, RT-PCR et sérologie entre J5 et J7, sérologie seule au-delà de J7) (9). À noter qu'il existe des faux positifs dans les tests sérologiques actuellement disponibles, avec un risque de réaction croisée avec les autres virus des genres *Alphavirus* et *Flavivirus* (23), en particulier celui de la dengue.

À La Réunion, après plusieurs vagues épidémiques de dengue, pouvant croiser avec le CHIK, et devant la faible sensibilité des tests détectant des IgM isolées, **les résultats des sérologies sont difficiles à interpréter**. Ainsi, chez les patients suspectés d'être infectés (signes cliniques tels que fièvre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  associée ou non à des céphalées, des douleurs musculaires et/ou articulaires, des nausées/vomissements et un rash cutané en l'absence de tout autre point d'appel infectieux), la RT-PCR doit être effectuée le plus rapidement possible après l'apparition des symptômes. Dans le cas où une RT-PCR n'est pas pertinente ( $> J7$ ) et qu'une sérologie est réalisée, celle-ci doit **nécessairement être répétée** à J14 de la date de début des symptômes (24).

**Il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique du CHIK.** Le traitement est essentiellement symptomatique. Les moyens de prévention reposent sur des actions individuelles (moyens de protection contre les piqûres de moustiques) et des actions collectives, notamment la lutte antivectorielle et la lutte communautaire (25).

**L'infection naturelle par le CHIKV conférerait une immunité protectrice de longue durée pouvant persister plusieurs années (selon les articles : entre 19 et 40 ans) (26, 27), médiée par la persistance d'anticorps neutralisants, principalement dirigés contre la glycoprotéine d'enveloppe virale E2 (28).**

À La Réunion, lors de la précédente épidémie, **la surveillance** reposait sur un dépistage actif en période d'incidence modérée et sur une estimation à partir des déclarations des médecins sentinelles lors du pic épidémique. En France, la surveillance du CHIK repose sur la Déclaration Obligatoire (DO) de tout cas importé ou autochtone, documenté biologiquement, à l'Agence Régionale de Santé (ARS) concernée, en métropole et dans les départements-régions d'outre-mer des Amériques depuis 2006 et La Réunion depuis 2008. La surveillance est renforcée du 1<sup>er</sup> mai au 30 novembre en France métropolitaine (25).

## 1.2. Situation épidémiologique à La Réunion et à Mayotte

**Les départements-régions d'outre-mer portent l'essentiel du fardeau du CHIK en France**, où des épidémies d'intensité variable surviennent de manière aléatoire depuis 2005. Une épidémie de grande ampleur était survenue à La Réunion en 2005 – 2007, impactant également, dans une moindre mesure, le territoire de Mayotte en 2005 – 2006 (29). Aux Antilles, une épidémie de CHIK était survenue en 2013 – 2015 touchant environ 40 % de la population en Guadeloupe et en Martinique (30). En Guyane, 16 010 cas cliniquement évocateurs ont été rapportés en 2014 – 2015 (31). Le CHIKV a également été à l'origine d'une épidémie en Nouvelle-Calédonie en 2011 et en Polynésie française en 2014 (32), avec un taux de séroprévalence post-épidémique égal à 76 % dans ce dernier territoire (33).

La périodicité des épidémies de CHIK n'est pas tout à fait établie : des études suggèrent l'hypothèse d'un cycle épidémique du CHIK tous les 10 à 20 ans (34).

**La Réunion est actuellement en situation épidémique de CHIK avec une comptabilisation de 1 773 cas autochtones de CHIK, depuis le 23 août 2024, avec 1 631 cas rapportés depuis le début de l'année 2025 (1).** Pour la S07, ce sont 695 cas qui ont été signalés (hausse de 85 % par rapport à la semaine précédente). Le 13 janvier 2025, le préfet de La Réunion déclenche le niveau 3 du dispositif ORSEC « Arboviroses », correspondant à un déploiement de moyens face à la circulation d'une épidémie à faible intensité (3).

La dynamique épidémique s'accélère fortement en S07 et progresse rapidement dans les communes du Nord et du Sud, selon SpF (1). Au 25 février 2025, ce sont les communes d'Etang Salé et du Tampon qui comptent le plus grand nombre de cas (241 et 437 cas, respectivement). La progression est toujours très forte au Tampon (+ 87 % des cas). La circulation progresse également fortement aux Avirons, à Petite Ile, à Saint-Philippe et Saint-Louis (Sud), ainsi qu'à Saint-Paul, à Saint-Leu, à la Possession et à Trois-Bassins (Ouest). La situation dans la commune de Cilaos (3 cas en S06, mais 6 cas en S07) incite à la vigilance au vu du caractère isolé de la ville. **L'impact sanitaire demeure relativement faible, depuis le début de l'épidémie, avec treize hospitalisations de plus de 24h signalées (sans signe de sévérité) en 2025. Aux urgences, huit passages ont été spécifiquement codés « fièvre à CHIK » (1).**

L'âge médian des cas est de 49 ans (allant de 2 à 95 ans) et le sexe ratio H/F de 0,81. Les groupes d'âge les plus concernés sont les 45 – 59 ans (27 % des cas), les 60 – 75 ans (22 %) et les 30 – 44 ans (20 %). Toutefois, en rapportant ces données à la population, le taux de déclaration le plus élevé est observé chez les 60 – 75 ans, avec 209 cas pour 100 000 habitants, suivis des 75 ans et plus avec 200 cas pour 100 000. À l'inverse, bien que les moins de 20 ans n'aient pas bénéficié d'une immunité naturelle issue de l'épidémie de 2005 – 2006, ils ne semblent pas particulièrement touchés, selon SpF (1).

Figure 1 : Distribution des cas de chikungunya et taux de déclaration par tranche d'âge, La Réunion, S33/2024 à S6/2025 (non consolidée) – Source : SpF, 2025 (35)



Au niveau local, la prévention repose essentiellement sur l'élimination des déchets et eaux stagnantes ou la prévention des piqûres de moustiques (vêtements longs, répulsifs, moustiquaires). Des mesures de gestion autour de l'ensemble des cas ont été déployées par le service de lutte antivectorielle de l'ARS (1).

D'après les informations communiquées par SpF La Réunion, il y a 100 agents de lutte antivectorielle susceptibles de se rendre sur des lieux de circulation active, ainsi que 50 intérimaires de renfort nécessaires en fonction de la situation épidémique. À noter que, parmi ces agents, deux appartenant à la même équipe intervenue sur un foyer, ont été récemment infectés par le CHIKV (cas biologiquement confirmés) avec des symptômes apparus aux mêmes dates postérieurement. Cette contamination semble être liée à leur activité professionnelle, d'après une communication de l'ARS La Réunion (10 février 2025), sans qu'il ne soit fait mention ni de l'âge, ni de la gravité des symptômes.

Au 25 février 2025, aucun cas de CHIK n'a encore été rapporté à Mayotte. Cependant, la diffusion épidémique du CHIKV à La Réunion et le renforcement des échanges entre les deux îles à la suite du cyclone Chido pourraient favoriser le risque d'introduction à Mayotte.

Devant l'impossibilité de décrire les cas actuels de CHIK à La Réunion, les informations disponibles pour la précédente épidémie permettent de décrire les catégories de populations portant le fardeau du CHIK.

### 1.2.1. Caractéristiques de la précédente épidémie de chikungunya survenue à La Réunion (2005 – 2007)

À la suite d'une épidémie de CHIK qui a touché les côtes kenyanes en 2004, une succession d'épidémies a été observée dans les îles du Sud-Ouest de l'Océan Indien en 2005 – 2007, et en Asie en 2007 (36).

Sur l'Île de la Réunion, l'épidémie de CHIK a débuté en 2005, avec un premier pic survenu en semaine 19 (semaine du 9 au 15 mai 2005, avec 450 cas) (37), suivi d'une diminution et d'une stabilisation à 100 cas par semaine. L'épidémie a repris en octobre 2005, culminant à plus de 47 000 cas en semaine 5 (semaine du 30 janvier au 5 février, 2006). Après une diminution rapide, puis plus lente, l'épidémie a persisté jusqu'à l'été 2006. Les derniers cas détectés datent de décembre 2006, et l'épidémie a été officiellement déclarée terminée en avril 2007.

**Au total, l'épidémie a entraîné environ 266 000 infections symptomatiques, avec un taux d'attaque de 34 % et une séroprévalence post-épidémique immédiate estimée à 38,2 % (36).** Parmi ces cas, 16 050 étaient des cas biologiquement confirmés (RT-PCR et/ou sérologie).

La fièvre (96,3 %) et les arthralgies (96,6 %) étaient les signes cliniques les plus rapportés par les médecins sentinelles. Les autres signes les plus fréquemment rapportés étaient les céphalées (71,2 %), les myalgies (61,6 %) et les éruptions cutanées (32,5 %) (37). Des tableaux cliniques qui n'avaient jusque-là jamais été décrits lors d'un CHIK ont été rapportés tels que les dermatoses bulleuses, les pneumonies ou le diabète sucré (38).

Les **formes graves émergentes de CHIK**, lors de cette épidémie, ont été définies comme les personnes hospitalisées âgées de plus de 9 jours, présentant au moins un syndrome lésionnel autre qu'articulaire, nécessitant le maintien d'au moins une fonction vitale, et ayant une infection par le CHIKV confirmée biologiquement. **Renault et al.** (37) ont défini les formes sévères associées au CHIK lors de l'épidémie. Au total, jusqu'en avril 2006, 123 cas de formes graves émergentes ont été suspectés par les médecins comme associés aux cas confirmés de CHIK. Plus de la moitié de ces cas étaient âgés de plus de 65 ans (n = 65 ; 53 %). Les complications les plus fréquemment associées à ces cas confirmés étaient l'insuffisance respiratoire (n = 19), la décompensation cardiovasculaire (n = 18), la méningoencéphalite (n = 16) ou d'autres complications neurologiques (n = 7), l'hépatite aiguë sévère (n = 11), les effets cutanés sévères (n = 10) et l'insuffisance rénale (n = 7). Parmi, ces formes graves, 43 (35 %) sont décédés.

Par ailleurs, **ces formes atypiques de CHIK** rapportées pour la première fois lors de cette épidémie, ont également été décrites par **Economopoulou et al.** (38), qui les définissaient comme tout patient hospitalisé à La Réunion, présentant, en plus de la fièvre et des arthralgies, un ou plusieurs autres symptômes (encéphalites, hépatites, méningites, myocardites et arythmies), avec des preuves biologiques d'une infection aiguë ou récente par le CHIKV. Au total, entre le 1<sup>er</sup> avril 2005 et le 31 mars 2006, 878 patients ont présenté des formes atypiques de CHIK (0,3 % parmi l'ensemble des cas, soit une incidence de 112/100 000 habitants). Parmi l'ensemble de ces cas atypiques, 610 cas étaient survenus chez les adultes, 224 cas chez les enfants de moins de 16 ans et 44 cas chez les nouveau-nés âgés de moins de 10 jours.

Seuls les cas atypiques survenus chez l'adulte (n = 610) ont été décrits, comme suit :

- L'âge médian de ces cas chez les adultes était de 70 ans ;
- 546 cas (89 %) avaient des pathologies sous-jacentes telles que l'hypertension artérielle (n = 329 ; 54 %), le diabète sucré (n = 242 ; 39 %), une affection cardio-vasculaire (n = 200 ; 32 %), une affection neurologique (n = 142 ; 23 %), une affection pulmonaire chronique (n = 99 ; 16 %), l'éthylisme chronique (n = 88 ; 14 %), une maladie rénale (n = 76 ; 12 %), le cancer (n = 22 ; 4 %), une allergie (n = 22 ; 4 %) ou une maladie concomitante (n = 22 ; 4 %).

Chez les adultes, parmi ces cas atypiques :

- 222/610 cas ont évolué vers des formes sévères ;
- 84/610 patients ont été admis en soins intensifs ;

- 65/610 patients sont décédés ; le taux de mortalité global était de 10,6 % parmi ces cas atypiques (38).

Lors de cette épidémie, **258 décès** liés au CHIK ont été enregistrés, avec une surmortalité estimée à 267 décès entre janvier et mai 2006, période du pic épidémique. Le reste de l'année 2006 a enregistré une mortalité inférieure à celle attendue (36).

Le taux de mortalité global du CHIK dans la population générale parmi l'ensemble des cas, calculé sur la base de 203 décès, était de 0,3/1 000 personnes et la mortalité augmentait avec l'âge, avec une médiane d'âge au décès de 79 ans (37). Deux décès sont survenus chez les enfants de moins de 15 ans (36-38).

Des cas de **transmission materno-fœtale de CHIK** ont été également décrits pour la première fois lors de cette épidémie. Au total, 55 cas de CHIK néonataux survenus chez des nouveau-nés âgés de moins de 10 jours ont été rapportés dont 41 cas confirmés. Dix enfants de ces cas ont présenté une méningoencéphalite et un était décédé (37).

**L'incidence des cas symptomatiques de CHIK augmentait avec l'âge. Elle était 30 fois plus élevée chez les personnes âgées de 65 ans et plus**, comparée à celle observée chez les sujets âgés de moins de 45 ans. **Plus de la moitié des cas graves survenaient chez les 65 ans et plus, et plus d'un tiers sont décédés. L'incidence de la maladie symptomatique, des cas atypiques, des cas sévères et le taux de mortalité augmentait avec l'âge** (37, 38).

Lors de cette épidémie à La Réunion, **les affections respiratoires préexistantes** (RR (Risque Relatif) = 3,1 ; IC à 95 % [2,0 ; 4,9]), **la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens avant l'hospitalisation** (RR = 1,8 ; IC à 95 % [1,1 ; 3,0]), **l'hypertension artérielle** (RR = 1,7 ; IC à 95 % [1,2 ; 2,4]), **et les affections cardiaques préexistantes** (RR = 1,6 ; IC à 95 % [1,1 ; 2,3]) **étaient décrites comme des facteurs de risque de sévérité de la maladie.**

**Par ailleurs, un âge de plus de 85 ans** (RR = 3,5 ; IC à 95 % [1,6 ; 7,8]) **et l'éthylisme chronique** (RR = 1,4 ; IC à 95 % [4,6 ; 26,5]) **ont été décrits comme des facteurs de risque de décès lié au CHIK** (38).

En 2009 et en 2010, deux foyers de transmission autochtone d'ampleur modérée ont été identifiés à La Réunion par le dispositif de surveillance inter-épidémique : 5 cas (4 cas confirmés et un cas probable) en 2009 (39) et 164 cas (112 cas confirmés et 52 cas probables) en 2010 (36).

**Séroprévalence du CHIK à La Réunion en 2022 – étude chez des donneurs de sang<sup>1</sup>** : En décembre 2024, la DGS a demandé à l'Etablissement Français du Sang (EFS) de réaliser une étude de séroprévalence du CHIKV chez les donneurs de sang à partir des collections disponibles. Ainsi, un total de 791 échantillons de donneurs de sang à l'Île de la Réunion, âgés de 18 à 70 ans inclus, collectés entre le 19 avril 2022 et le 6 août 2022 a été étudié. Pour ce faire, des tests sérologiques de dépistage des IgG anti-CHIKV (sérologie ELISA - *Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*) ont été réalisés par l'Unité de Virus Emergents (UVE), à Marseille. Les résultats positifs ou douteux (non négatifs) ont été confirmés par un test de séroneutralisation virale. Les échantillons présentant un titre  $\geq 20$  ont été considérés comme confirmés positifs. Au total, **la séroprévalence était de 26 % (206/791) lorsqu'elle a été mesurée par la sérologie ELISA, et elle était de 22,6 % (179/751) lorsqu'elle a**

<sup>1</sup> Note blanche pour la DGS – communication personnelle (UVE – Marseille)

**été confirmée par le test de séroneutralisation.** La prévalence est similaire dans toutes les classes d'âge étudiées, qui ont toutes été exposées à l'épidémie de 2005-2006. **Ainsi, il est noté une diminution de la séroprévalence d'un facteur 1,7 fois entre la séroprévalence post-épidémique immédiate mesurée en 2007 (38,2 %) et la séroprévalence mesurée en 2022 (22,6 %).**

**La proportion de tests ELISA positifs parmi les donneurs ayant rapporté le souvenir d'un historique d'infection par le CHIKV (82,9 %) est significativement plus élevée ( $p < 0,001$ ) par rapport à celle observée parmi ceux ne rapportant pas de souvenir d'un diagnostic d'infection par le CHIKV (15,4 %).** Ainsi, **les résultats des tests sérologiques concordent avec les antécédents de CHIK rapportés par les donneurs de sang**, bien que 17,1 % d'entre eux avaient un résultat négatif.

### **1.2.2. Caractéristiques de la précédente épidémie de chikungunya survenue à Mayotte (2005 – 2006)**

Comme observé sur l'Île de la Réunion, le système de surveillance mis en place par la Direction des Affaires Sanitaires et Sociales (DASS) a permis d'observer une épidémie de CHIK composée de deux vagues successives survenues à Mayotte entre 2005 et 2006 (36). La première vague s'étendait entre avril et juin 2005, avec un pic au cours de la semaine 18, et 66 cas de CHIK rapportés parmi lesquels 21 étaient biologiquement confirmés (14). Aucun cas n'a été signalé par le système de surveillance entre le 26 juin 2005 et janvier 2006. Puis, au 30 avril 2006, une nouvelle vague épidémique, plus importante et touchant l'ensemble de l'île, s'est déclarée, avec plus de 6 443 cas rapportés (36). Le pic épidémique était atteint entre mars et avril 2006. L'épidémie était sous contrôle en juillet 2006 (14, 36, 40).

Lors de cette épidémie, la médiane d'âge des sujets infectés était de 27 ans (allant de 0 à 99 ans). À noter, cependant, que la population de Mayotte en 2002 (donnée Insee Mayotte, 2003) était une population jeune : 53 % de la population était âgée de moins de 20 ans (41).

**Ainsi, le fardeau du CHIK lors de cette épidémie était davantage observé chez l'adulte à Mayotte. L'incidence de la maladie symptomatique augmentait avec l'âge, avec un taux d'attaque le plus élevé chez les sujets de 65 ans et plus, par rapport aux tranches d'âge inférieures** (146,6 cas pour 1 000 habitants) (14) ; l'âge de plus de 25 ans étant prédictif d'une forme symptomatique du CHIK (OR (*Odds Ratio*) = 2,14 ; IC à 95 % [1,39 ; 3,29]) (40).

Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient les polyarthralgies (95 %), la fièvre (94 %) et les céphalées (77 %). L'association fièvre et arthralgie était rapportée dans 90 % des cas.

Au total, 316 patients ont été hospitalisés :

- 9/316 patients étaient des nouveau-nés de moins de 9 jours (considérés comme des formes materno-fœtales du CHIK). Ces cas se présentaient cliniquement par une méningoencéphalite ( $n = 3$ ), une hypotonie sévère ( $n = 1$ ), une forme conventionnelle de la maladie ( $n = 3$ ) ou une douleur intense ( $n = 2$ ) ;
- 6/316 patients présentaient des formes sévères (distribution par âge de ces cas non précisée), incluant notamment : une méningoencéphalite ( $n = 2$ ), une insuffisance rénale ( $n = 2$ ), un sepsis ( $n = 1$ ) et une hépatite fulminante due à un surdosage de paracétamol ( $n = 1$ ). Un décès a été rapporté par la DASS chez un nouveau-né infecté par le CHIK après la naissance et qui est décédé d'une bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* (14).

La séroprévalence en population générale du CHIK, mesurée en période post-épidémique immédiate (novembre – décembre 2006), était de 37,2 %, avec 72,6 % des personnes séropositives rapportant des symptômes compatibles à une infection par le CHIKV pendant la période épidémique (40). En 2019, la séroprévalence pondérée du CHIK était de 34,8 % en population générale sur des échantillons de sang prélevés à 2 853 sujets âgés de 15 à 69 ans (42).

Le chikungunya peut affecter les personnes de tous âges.

L'incidence de la maladie symptomatique et sa sévérité, ainsi que le taux de mortalité augmentent avec l'âge. **Plus de la moitié des cas graves concernaient des patients âgés de 65 ans et plus, et plus d'un tiers sont décédés.**

Les **formes graves** touchent préférentiellement les personnes à des âges extrêmes : nouveau-nés par transmission materno-fœtale et/ou per-partum et sujets âgés de 65 ans et plus. Les **comorbidités** telles que l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires et les maladies neurovasculaires sont des **facteurs de risque de sévérité et/ou de surmortalité liés à la maladie.**

Les complications les plus fréquemment associées au CHIK étaient l'insuffisance respiratoire, la décompensation cardiovasculaire, la méningoencéphalite ou d'autres complications neurologiques, l'hépatite aiguë sévère, les effets cutanés sévères et l'insuffisance rénale.

Les épidémies survenues à La Réunion et Mayotte entre 2005 – 2007 ont permis d'observer que **le fardeau était essentiellement porté par les adultes. Concernant la sévérité, les personnes âgées de 65 ans et plus portent le plus lourd fardeau, et notamment ceux avec des comorbidités.**

La séroprévalence du CHIK post-épidémique à Mayotte est restée stable entre 2006 et 2019 (37,2 % vs 34,8 %), tandis qu'à La Réunion, la séroprévalence diminue d'un facteur 1,7 entre 2007 et 2022 (38,2 % vs 22,6 %).

**Les résultats positifs des tests sérologiques ELISA IgG montrent une bonne concordance avec les antécédents de CHIK déclarés par les participants au cours des études de séroprévalence**, atteignant 82,9 % à La Réunion et 72,6 % à Mayotte.

**La Réunion est en situation épidémique de chikungunya depuis le 13 janvier 2025, avec 1 773 cas recensés (23 août 2024 – 25 février 2025), avec un taux de déclaration le plus élevé observé chez les 60 – 75 ans (209 cas pour 100 000 habitants), et un impact sanitaire relativement faible (13 hospitalisations de plus de 24h). À noter qu'à date du 25 février 2025, il y a 2 cas rapportés parmi les 150 agents de lutte antivectorielle.**

**Aucun cas de chikungunya n'a été notifié à Mayotte à ce jour.**

## 2. Informations générales sur le vaccin

### 2.1. Caractéristiques du vaccin

#### 2.1.1. Classification

Le vaccin IXCHIQ (VLA1553) est un **vaccin vivant atténué**, conçu pour inhiber la réplication virale grâce à l'induction d'anticorps neutralisants notamment contre la protéine d'enveloppe E2. Le vaccin IXCHIQ a été **développé à partir de la souche isolée à La Réunion de 2006 (LR2006-OPY1) issu de l'unique sérotype de CHIKV**, atténuée par génie génétique inverse par la suppression d'une section majeure du gène codant pour la protéine non structurale nsP3 du complexe réplicase (délétion de 61 acides aminés ; souche CHIKV  $\Delta$ 5nsP3).

#### 2.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin

Le vaccin IXCHIQ se présente sous forme lyophilisée en poudre homogène blanche à légèrement jaunâtre, à reconstituer avec un solvant composé d'eau stérile dans une seringue préremplie. Après reconstitution, une dose (**0,5 mL**) contient une souche  $\Delta$ 5nsP3 du CHIKV (vivant, atténué)\* à pas moins de 3,0 log<sub>10</sub> DICT<sub>50</sub>\*\* de CHIKV.

#### 2.1.3. Conservation

Le vaccin (flacon non ouvert) peut être conservé à température comprise entre 2 et 8°C pendant 2 ans. Une fois reconstitué, il peut être conservé pendant 2 heures au réfrigérateur (2 – 8°C) ou à température ambiante (15 – 25°C). Passé ce délai, le vaccin reconstitué doit être jeté.

### 2.2. Autorisation de mise sur le marché

#### 2.2.1. Indications

Le vaccin IXCHIQ a obtenu une **AMM européenne le 28 juin 2024 pour l'immunisation active pour la prévention de la maladie causée par le CHIKV chez les personnes âgées de 18 ans et plus**. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles (4).

#### 2.2.2. Posologie et schéma vaccinal

Il est administré en une dose unique de 0,5 mL. Il doit être administré par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde dans les 2 heures suivant sa reconstitution. La nécessité d'une revaccination n'a pas été établie.

#### 2.2.3. Contre-indications

**Le vaccin IXCHIQ est contre-indiqué chez les personnes immunodéficientes ou immunodéprimées (en raison d'un traitement médical ou d'une maladie) et chez les personnes présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ces excipients.**

#### 2.2.4. Précautions d'emploi

Le vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue. Une surveillance étroite d'au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination.

**Limites d'efficacité du vaccin :** la capacité d'IXCHIQ à prévenir la maladie causée par le CHIKV a été basée sur un marqueur sérologique de substitution. Comme avec tout vaccin une réponse immunitaire protectrice peut, ne pas être obtenue chez toutes les personnes après vaccination. Après la vaccination, il est recommandé de poursuivre les mesures de protection individuelle contre les moustiques.

**Grossesse :** la décision d'administrer IXCHIQ pendant la grossesse doit tenir compte du risque d'exposition de la personne à une infection par le CHIKV de type sauvage, de l'âge gestationnel et des risques pour le fœtus ou le nouveau-né d'une transmission verticale du CHIKV de type sauvage (voir la rubrique 4.6 du RCP (4)).

### **2.2.5. Co-administration**

Il n'existe aucune donnée relative à la sécurité et à l'immunogénicité suivant l'administration concomitante du vaccin IXCHIQ avec d'autres vaccins.

# 3. Présentation des données disponibles

## 3.1. Etudes réalisées dans le cadre du développement clinique du vaccin IXCHIQ

L'évaluation du vaccin IXCHIQ VLA1553 dans le cadre de cette saisine urgente repose principalement sur une étude de phase I et trois études de phase III (Tableau 1) :

- ➔ **Etude VLA1553-101** : étude de phase I, randomisée, multicentrique, d'escalade de dose, en simple aveugle évaluant la **tolérance et l'immunogénicité** de plusieurs doses et de plusieurs schémas vaccinaux. Cette étude a également évalué la persistance de la réponse immunitaire jusqu'à 12 mois après une dose, ainsi que la pertinence d'une seconde dose à 6 et 12 mois après la première dose de vaccin. Cette étude a permis **d'identifier la dose optimale** (dose intermédiaire de  $3,2 \times 10^4$  (DICT<sub>50</sub>/1mL) en une seule injection, le développement s'est poursuivi directement en phase III ;
- ➔ **Etude VLA1553-301** : **étude de phase III**, randomisée, comparative vs placebo, multicentrique, en double aveugle, évaluant **l'immunogénicité et la tolérance d'une dose unique d'IXCHIQ** 28 jours après la vaccination ;
- ➔ **Etude VLA1553-303 (en cours)** : étude de phase IIIb, en ouvert, non comparative, de suivi à long terme de la **tolérance et de l'immunogénicité** (5 ans de suivi *a minima*) des sujets de l'étude VLA1553-301. Les données de suivi à 2 ans sont disponibles ;
- ➔ **Etude VLA1553-302** : étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double-aveugle évaluant **l'homogénéité entre trois lots de vaccin**.

Il est rappelé que ces études, réalisées chez l'adulte, **n'incluaient que des sujets séronégatifs au CHIKV à l'inclusion**. S'agissant d'un vaccin vivant atténué, les **principaux critères d'exclusion** dans ces études étaient :

- Les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer sans contraception et non stériles ;
- Les sujets ayant eu une infection récente ou aiguë ;
- Les sujets ayant un historique médical ou ayant actuellement des conditions cliniques aiguë ou progressive, instable ou non contrôlée (cardiovasculaire, respiratoire, neurologique, psychiatrique ou rhumatologique) ;
- Les sujets ayant eu des antécédents de cancers dans les 5 dernières années ;
- Les sujets immunodéprimés et les sujets positifs au VIH, à l'hépatite B et à l'hépatite C ;
- Les sujets qui présentent des résultats anormaux dans toute étude d'investigation requise (y compris les antécédents médicaux, l'examen physique et les analyses de laboratoire cliniques) considérés comme cliniquement pertinents par l'investigateur, qui poseraient un risque pour la participation à l'étude selon son jugement ;
- Les sujets ayant reçu un vaccin inactivé dans les quatre semaines avant l'inclusion dans l'essai, ou un vaccin vivant atténué dans les huit semaines précédentes ;
- Les sujets ayant un historique d'événements qui contre-indique le vaccin (anaphylaxie, allergie aux composants du vaccin, et autre contre-indications) ;
- Les sujets ayant donné leur sang ou en ayant reçu dans les 30 jours ;
- Les sujets ayant des problèmes d'addiction (alcool, drogue).

Au total, 3 610 sujets ont reçu la dose de 0,5 mL du vaccin IXCHIQ dans l'ensemble des études cliniques réalisées chez l'adulte à ce jour, en accord avec celle de l'AMM.

Tableau 1 : Etudes du développement clinique du vaccin IXCHIQ chez l'adulte dont les résultats sont disponibles

| Etude   | Type et objectif de l'étude   | Objectif principal                         | Groupe et schéma vaccinaux   | Population  |
|---|---|--|--|---|
| <b>Phase I</b>  |   |  |  |   |
| <b>VLA1553-101 NCT03382964</b><br><b>Wressnigg <i>et al.</i>, 2020 (43)</b><br><b>N = 120</b><br><b>Période d'étude :</b><br><b>mars 2018 – juillet 2019</b>        | Première étude chez l'humain, multicentrique, randomisée, en simple aveugle, d'escalade de dose évaluant la tolérance et l'immunogénicité de trois doses différentes de IXCHIQ.   | Tolérance                                  | 3 groupes :<br><br>Faible dose (n = 31) : 1 dose de 3,2x10 <sup>3</sup> (DICT <sub>50</sub> /0,1 mL) à J0 et rappel à 12 mois avec une forte dose<br><br>Dose intermédiaire (n = 30) : 1 dose de 3,2x10 <sup>4</sup> (DICT <sub>50</sub> /1 mL) à J0 et rappel à 12 mois avec une forte dose<br><br>Forte dose (n = 59) : 1 dose de 3,2x10 <sup>5</sup> (DICT <sub>50</sub> /1 mL) à J0 et rappel à 6 ou 12 mois avec une forte dose | 18 – 45 ans<br><br>Etats-Unis   |
| <b>Phase III</b>  |   |  |  |   |
| <b>VLA1553-301 NCT04546724</b><br><b>Schneider <i>et al.</i>, 2023 (44)</b><br><b>N = 4 128</b><br><b>Période d'étude :</b><br><b>septembre 2020 – octobre 2021</b> | Etude multicentrique, randomisée, double aveugle, comparative vs placebo évaluant l'immunogénicité et la tolérance d'une dose unique de VLA1553 28 jours après la vaccination. Suivi de 6 mois.   | Immunogénicité                             | Randomisation 3:1<br><br>Vaccin dose intermédiaire (n = 3 093)<br><br>Placebo (n = 1 035)<br><br>1 dose à J0   | ≥ 18 ans (stratification par âge : 18 – 64 et ≥ 65)<br><br>Etats-Unis |
| <b>VLA1553-303 NCT04838444</b><br><b>McMahon <i>et al.</i>, 2024 (45)</b><br><b>N = 363</b><br><b>Période de l'étude :</b><br><b>avril 2021 – mars 2023</b>         | Etude en ouvert, non comparative, de suivi à long terme des sujets de l'étude 301, évaluant la persistance des anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV jusqu'à 5 ans après l'administration d'une dose unique de IXCHIQ.<br><br>En cours : Données intermédiaires de sécurité et d'immunogénicité à 2 ans disponibles – Fin étude : mi-2026 (CSR disponible fin 2026). | Immunogénicité (persistance de la réponse) | Sujets du groupe vaccin de l'étude 301 (n = 363)   | ≥ 18 ans<br><br>Etats-Unis  |
| <b>VLA1553-302 NCT04786444</b><br><b>McMahon <i>et al.</i>, 2024 (46)</b><br><b>N = 409</b><br><b>Période d'étude :</b><br><b>février 2021 – décembre 2021</b>      | Etude multicentrique, randomisée, double aveugle évaluant l'homogénéité entre 3 lots de vaccin. Suivi de 6 mois.  | Immunogénicité                             | Randomisation 1:1:1<br><br>Vaccin : lot 1, lot 2, lot 3  | 18 – 45 ans<br><br>Etats-Unis   |

## 3.2. Immunogénicité

L'immunogénicité du vaccin IXCHIQ a été évaluée dans une étude de phase I (VLA1553-101) et 3 études de phase III (VLA1553-301, VLA1553-302, VLA1553-303).

Les méthodes de mesure utilisées dans les différentes études étaient :

- Le test de micro-neutralisation avec une réduction de 50 % de l'infectiosité ( $\mu\text{NT}_{50}$ ) pour la mesure des titres en anticorps neutralisants dans l'étude de phase I ;
- Le test de micro-neutralisation par réduction de la plaque de 50 % ( $\mu\text{PRNT}_{50}$ ) pour la mesure des titres en anticorps neutralisants dans l'étude de phase I et dans les 3 études de phase III.

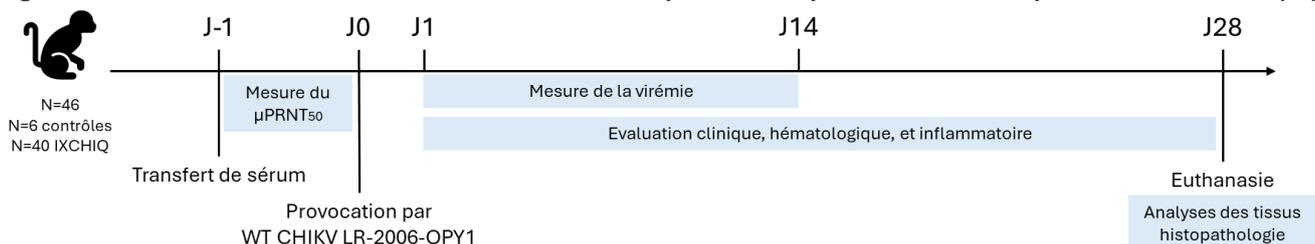
Un seuil prédictif de protection du titre en anticorps neutralisants a été déterminé dans une étude de transfert de sérums humains immunisés contre le CHIKV chez des primates non-humains (47) et a été confirmé avec une étude séro-épidémiologique réalisée aux Philippines (48). Ce seuil a été utilisé pour évaluer l'efficacité du vaccin dans le cadre du développement clinique du vaccin IXCHIQ. En accord avec l'*European Medicines Agency* (EMA) et la *Food and Drug Administration* (FDA), le critère de substitution de la protection avec un titre en anticorps neutralisants a été utilisé par la suite dans le cadre de l'évaluation clinique de phase III d'IXCHIQ.

### 3.2.1. Détermination du seuil prédictif de protection chez le primate non-humain

La stratégie du laboratoire a été de déterminer un seuil prédictif de protection chez le primate non-humain décrite dans l'étude de **Roques et al.** (47).

L'objectif de cette étude était d'analyser la capacité du vaccin IXCHIQ (VLA1553) à éviter une infection par le CHIKV chez des primates non-humains en utilisant le transfert passif de sérums de sujets inclus dans l'étude de phase I (VLA1553-101). Après mesure de leur taux d'anticorps circulants, les primates ont été exposés à J0 à une souche sauvage du CHIKV, LR-2006-OPY1 (souche de La Réunion du génotype d'Afrique du Sud Centre-Est) afin d'établir un seuil prédictif de protection contre la virémie induite par le CHIK. Une évaluation des signes cliniques (fièvre) et biologiques (réponses inflammatoires) induits par le CHIK, ainsi qu'une analyse de la charge virale dans les tissus ont été également réalisées.

Figure 2 : Schéma de l'étude de détermination du seuil prédictif de protection chez le primate non-humain (47)



Les étapes de l'étude représentées en Figure 2 sont détaillées comme suit :

- J-1 : Transfert des sérums humains issus des sujets de l'étude de phase I, vaccinés ou non par IXCHIQ, aux primates. Les sérums humains obtenus à différents moments après la vaccination par IXCHIQ (J14, J28, J84, et après J180) présentaient différents titres d'anticorps, mesurés par un test de micro-neutralisation ( $\mu\text{NT}_{50}$ ) : titre ultra faible (ULS), titre faible (LS), titre moyen (MS), titre moyennement élevé (MHS), jusqu'à titre élevé (HS).

Une mesure du titre en anticorps neutralisants par la technique du  $\mu$ PRNT<sub>50</sub>, a ensuite été réalisée pour chaque primate après le transfert de sérum humain afin de déterminer le titre requis pour protéger contre la virémie et la fièvre induites par le CHIKV ;

- J0 : Mise en contact des primates avec le CHIKV (souche WT CHIKV LR2006-OPY1 : souche de La Réunion de 2006) par injection intramusculaire d'une dose comprise entre 7 000 et 10 000 PFU (considérée comme l'intervalle équivalent d'une dose infectieuse lors d'une piqûre de moustique) ;
- J1 – J14 : Mesure de la virémie des primates par qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*). La réplication virale a été détectée avec un test de dose infectieuse pour 50 % de la culture tissulaire (DICT<sub>50</sub>) ;
- J1 – J28 : Evaluation clinique (mesure quotidienne de la température), hématologique et inflammatoire pour chaque primate ;
- J28 : Euthanasie des primates et analyse histopathologique des tissus pour rechercher la présence du CHIKV.

Après exposition au CHIKV, chez les primates contrôles (n = 6) qui ont reçu du sérum de sujets non vaccinés, l'ARN du CHIKV a été détecté dès J1 post-exposition, et la charge virale a atteint un pic à J2 – J3, puis a diminué jusqu'à des niveaux indétectables à J14. En corrélation avec la virémie, ces primates contrôles présentaient une fièvre qui persistait jusqu'à J7, une lymphopénie, une neutrophilie et une forte réaction inflammatoire (concentration élevée de cytokines et de chimiokines coïncidant avec le pic virémique). Par ailleurs, l'ARN du CHIKV a été systématiquement détecté dans les tissus lymphoïdes (ganglions lymphatiques et rate) à J28 post-exposition au CHIKV, ainsi que dans le muscle où l'injection du virus a été réalisée. Les titres en anticorps neutralisants étaient inférieurs à 10 dans ce groupe, mesurés à J-1.

Après exposition au CHIKV, les primates ayant reçu du sérum de sujets vaccinés par IXCHIQ dans l'étude de phase I, ont présenté un pic virémique retardé et d'amplitude significativement réduite (d'au moins 3 – 5 logs), comparés aux primates contrôles. La durée de la virémie était également raccourcie et aucune réplication virale n'a été détectée par le test de DICT<sub>50</sub>. Ces primates n'ont présenté ni fièvre, ni neutrophilie, ni forte réponse inflammatoire. Un seul primate ayant le pic virémique le plus élevé parmi ce groupe a présenté une lymphopénie légère, selon les auteurs.

Par ailleurs, les primates ayant reçu du sérum « J28 » (quel que soit le titre d'anticorps neutralisants dans le sérum) étaient protégés contre la persistance du CHIKV dans les tissus, ce qui est en accord avec la virémie faible ou indétectable dans ce groupe. Seuls 3 primates traités avec le sérum « J28 » ont montré un ARN détectable du CHIKV dans les tissus lymphoïdes (ganglions lymphatiques axillaires et inguinaux, et rate) à un niveau inférieur de 2 à 5 log à celui des primates témoins. Concernant les titres en anticorps neutralisants mesurés dans ce groupe, les titres allaient de 10 à 155. Comme attendu les primates qui avaient les titres les plus élevés (n = 4) étaient ceux qui avaient reçu du sérum de sujets vaccinés avec un titre élevé (HS), prélevé à J28.

La juxtaposition de la mesure du titre d'anticorps neutralisants de l'ensemble des 40 primates mesurée après le transfert de sérum de sujets vaccinés (et avant la mise en contact avec le CHIKV) et des données de virémie après inoculation donnait les résultats suivants :

- 27 sur les 40 avaient des titres d'anticorps neutralisants < 50 ;
- 13 sur les 40 avaient un titre d'anticorps  $\geq$  50 parmi lesquels seulement 4 primates n'avaient pas de trace d'ARN du CHIKV dans leur sérum, après l'exposition au CHIKV ;
- 4 sur les 13 avaient atteint un titre d'anticorps  $\geq$  100 et parmi eux, 3 n'avaient pas d'ARN du CHIKV détectable dans leur sérum après l'exposition au CHIKV ;

- 2 sur les 13 avaient atteint un titre en anticorps  $\geq 150$ , aucun des 2 primates n'a présenté d'ARN du CHIKV détectable dans leur sérum après l'exposition au CHIKV.

**Ainsi, sur la base de ces résultats, un titre en anticorps neutralisants mesuré par  $\mu\text{PRNT}_{50} \geq 150$  a été proposé comme seuil prédictif de protection.**

Le seuil de protection a été fixé à un **titre en anticorps neutralisants  $\geq 150$**  mesuré par le **test  $\mu\text{PRNT}_{50}$** , seuil à partir duquel aucun des primates non-humains ne présentait d'ARN de CHIKV détectable par qPCR après inoculation du CHIKV.

### 3.2.2. Confirmation du seuil prédictif de protection chez l'Homme

**Une étude de séro-épidémiologie de Yoon *et al.*** (48, 49) de cohorte prospective menée à Cebu City aux Philippines, de 2012 à 2013 (épidémie de CHIK en cours), soutient le seuil prédictif de protection déterminé dans l'étude de Roques *et al.* (47), de  $\mu\text{PRNT}_{50} \geq 150$ .

Au total, 853 sujets (population *per protocol*, pp) ont été suivis activement durant 12 mois pour des événements fébriles aigus afin de rechercher la survenue des infections symptomatiques et subcliniques de CHIK chez ces sujets. Les caractéristiques démographiques des sujets inclus sont présentées en Annexe 2. La présence de comorbidités n'est pas spécifiée dans l'article. À noter que la répartition par âge est homogène entre les groupes d'âge (~ 200 sujets inclus par groupe).

Parmi les 853 sujets ayant terminé toutes les phases prévues de l'étude à 12 mois, 19 infections symptomatiques et 87 infections subcliniques ont été observées, ce qui correspond respectivement à 2,19 et 10,03 cas pour 100 personnes-année.

La présence d'anticorps anti-CHIK neutralisants préexistants détectables a été associée à une diminution du risque d'infection symptomatique par CHIKV et confirmée par PCR. **Un titre en anticorps mesuré par la méthode  $\text{PRNT}_{80} \geq 10$  à l'inclusion était associé à une protection de 100 % (IC à 95 % [46,1 ; 100,0]) contre une infection symptomatique par le CHIKV.** Dans une étude de suivi de la même cohorte, il a été démontré que la présence à l'inclusion d'anticorps neutralisants contre le CHIKV était corrélée à une diminution du risque d'infection symptomatique par le CHIKV et de séro-conversion subclinique ultérieure (49).

Pour établir une corrélation entre les méthodes de mesure des anticorps neutralisants utilisées par Yoon *et al.* et Roques *et al.* :

- 27 sérums testés négatifs par la méthode  $\text{PRNT}_{80}$  ont été testés et confirmés comme négatifs par la méthode  $\mu\text{PRNT}_{50}$  et inversement ;
- 39 sérums positifs ont été analysés : la moyenne géométrique du rapport  $\mu\text{PRNT}_{50}/\text{PRNT}_{80}$  calculé a été de 3,73 (IC à 99 % [2,86 ; 4,87]). En appliquant la borne supérieure de l'IC à 99 %, un titre  $\text{PRNT}_{80} \geq 10$ , déterminé comme protecteur, se traduit par un titre  $\mu\text{PRNT}_{50}$  de 48,7. Dans une démarche conservatrice, si le rapport le plus élevé pour un échantillon individuel (13,93) était considéré, le titre  $\text{PRNT}_{80} \geq 10$  se traduit par un titre  $\mu\text{PRNT}_{50} \geq 139,3$ .

L'étude séro-épidémiologique de Yoon *et al.* a révélé qu'un titre en anticorps neutralisants  $\geq 10$  (mesuré par la méthode  $\text{PRNT}_{80}$ ) était associé à une protection complète (100 %) des sujets contre une infection symptomatique par le CHIKV, aux Philippines, au cours de la période étudiée (2012 – 2013), durant laquelle une épidémie de CHIK était en cours. Ces résultats corroborent le seuil prédictif de protection précédemment établi chez le primate non-humain.

En accord avec l'EMA et la FDA, le critère de substitution de la protection avec un titre en anticorps a été utilisé dans le cadre de l'évaluation clinique de phase III d'IXCHIQ.

### 3.2.3. Etude de phase I

**Etude VLA1553-101 chez des adultes âgés de 18 à 45 ans (43) :** L'objectif principal de cette étude de phase I, multicentrique, randomisée, en simple aveugle, d'escalade de dose, était d'évaluer la tolérance (critère de jugement principal) et l'immunogénicité (critère de jugement secondaire) de trois doses différentes d'IXCHIQ chez des volontaires sains âgés de 18 à 45 ans. Une dose de rappel (revaccination) a également été évaluée comme présenté dans le Tableau 1.

Les critères de jugement secondaires étaient la réponse immunitaire après la vaccination mesurée par les titres en anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV (J7, J14, J28 et J84), le taux de participants présentant une séroconversion, et la persistance des anticorps jusqu'à 12 mois après une seule dose de vaccin (J7, J14, J28, J84, M6 et M12).

Au total, 120 sujets ont été randomisés (ratio 1:1:2) pour recevoir la dose faible, la dose intermédiaire ou la forte dose (Tableau 1). Sur les 120 participants, seuls 88 sujets faisaient partie de la population d'évaluation de l'immunogénicité : 22 dans le groupe faible dose, 22 dans le groupe dose intermédiaire et 44 dans le groupe forte dose.

Dans les trois groupes de l'étude, **tous les sujets ont présenté une séroconversion** (dosage  $\mu$ NT) à **14 jours post administration de la dose unique d'IXCHIQ**. La séropositivité s'est maintenue jusqu'au 12<sup>ème</sup> mois, sans déclin des titres en anticorps. Une augmentation des titres d'anticorps (d'au moins 16 fois) a été décrite à J28 chez au moins 96 % des sujets de tous les groupes. Au 28<sup>ème</sup> jour, les moyennes géométriques des titres (MGT) étaient comprises entre 592,6 et 686,9, représentant une augmentation d'environ 60 fois plus, des titres par rapport aux titres avant la revaccination, avec un maximum à 2 560 enregistré dans tous les groupes quelle que soit la dose pour au moins un individu. Une cinétique d'apparition des anticorps significativement plus lente est décrite dans le groupe faible dose, comparativement au groupe dose intermédiaire et au groupe forte dose à J14, mais avec des titres en anticorps neutralisants comparables à J28 dans les trois groupes.

**La virémie vaccinale n'était plus détectable 14 jours après la primo-vaccination. Aucun résultat positif de virémie ou d'excrétion de la souche vaccinale n'a été rapporté après une revaccination chez les participants.**

Il n'a pas été observé de réponse anamnesticque après la revaccination à 12 mois chez tous les participants des groupes à faible dose et dose intermédiaire, et aussi chez les participants du groupe forte dose ayant reçu une dose de rappel à 6 mois ou à 12 mois.

Avant la revaccination du 6<sup>ème</sup> mois, les MGT dans le groupe ayant reçu la forte dose (groupe 2) ont persisté à une moyenne de 452,5 (40 ; 2 560), et sont restées inchangées 28 jours après la revaccination à 490,2 (80 ; 2 560). Les MGT sont restées élevées dans tous les groupes de doses jusqu'au 12<sup>ème</sup> mois, après une seule vaccination (588,9 ; 1 005,8).

**Ces MGT en anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV sont donc restées stables post revaccination vs pré revaccination, indiquant une absence de réponse anamnesticque. Ces données ont été confirmées par la méthode  $\mu$ PRNT<sub>50</sub>.**

Ainsi, d'après le laboratoire VALNEVA, la dose intermédiaire a été sélectionnée pour la réalisation de l'étude de phase III au vu d'un profil de tolérance plus favorable et d'un profil d'immunogénicité amélioré (en termes de cinétique des anticorps), et avec un schéma vaccinal en dose unique.

La dose intermédiaire a été sélectionnée pour la suite du développement clinique du vaccin IXCHIQ.

La séroconversion a été atteinte pour l'ensemble des sujets vaccinés 14 jours après l'administration du vaccin IXCHIQ.

La virémie vaccinale n'était plus détectable 14 jours après la primo-vaccination. Aucun résultat positif de virémie ou d'excrétion n'a été rapporté après **un rappel** chez les participants.

### 3.2.4. Etudes de phase III

Pour rappel, une **valeur seuil du titre d'anticorps neutralisants anti-CHIKV  $\mu\text{PRNT}_{50} \geq 150$**  a été retenue comme marqueur de substitution de la protection, et considérée comme une séro-réponse (partie 2.2.1. Détermination du seuil prédictif de protection).

L'immunogénicité du vaccin IXCHIQ a été évaluée dans trois études cliniques de phase III, VLA1553-301 et son extension VLA1553-303, ainsi que VLA1553-302, conduites aux Etats-Unis, et utilisant la dose intermédiaire ( $3,2 \times 10^4$  (DICT<sub>50</sub>/1 mL)) sélectionnée à partir de l'étude VLA1553-101.

**Etude VLA1553-301 chez des adultes âgés de 18 ans et plus (44)** : L'objectif principal de cet essai pivotant était d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'une dose de vaccin IXCHIQ, 28 jours après la vaccination chez des sujets adultes en bonne santé.

Les participants ont été suivis pendant 6 mois après l'immunisation. Les sujets étaient randomisés (ratio 3:1) et stratifiés sur l'âge (strate A : 18 – 64 ans et strate B :  $\geq 65$  ans) pour recevoir soit une dose du vaccin IXCHIQ, soit un placebo par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.

Le critère de jugement principal a été défini comme la proportion de sujets présentant une séro-réponse (**définie comme un titre d'anticorps neutralisants du CHIKV  $\geq 150$  par  $\mu\text{PRNT}_{50}$  chez les sujets séronégatifs à l'inclusion**) 28 jours après la vaccination par IXCHIQ (Tableau 2, Tableau 3 et Tableau 4).

Tableau 2 : Etude VLA1553-301 : population d'analyse

| n (%)                          | IXCHIQ       | Placebo      | Total        |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Sujets randomisés</b>       | 3 093        | 1 035        | 4 128        |
| Sujets vaccinés                | 3 083 (99,7) | 1 034 (99,9) | 4 117 (99,7) |
| Sujets non vaccinés            | 10 (0,3)     | 1 (0,1)      | 11 (0,3)     |
| <b>Population de tolérance</b> | 3 082        | 1 033        | 4 115        |
| <b>Population IMM</b>          | 344 (11,1)   | 118 (11,4)   | 462 (11,2)   |
| <b>Population PP</b>           | 266 (8,6)    | 96 (9,3)     | 362 (8,8)    |
| <b>Population eIMM</b>         | 376 (12,2)   | 127 (12,3)   | 503 (12,2)   |

IMM : population d'analyse de l'immunogénicité ; PP : population *per protocol* ; eIMM : population d'analyse de l'immunogénicité des sujets âgés.

Source : rapport d'étude clinique VLA1553-301 – tableau 17

Tableau 3 : Etude VLA1553-301 : caractéristiques des sujets inclus – population de tolérance

|                               | IXCHIQ<br>N = 3 082 | Placebo<br>N = 1 033 | Total<br>N = 4 115 |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| <b>Age</b>                    |                     |                      |                    |
| Age moyen (ET) (années)       | 45,1 (15,4)         | 45,0 (15,6)          | 45,0 (15,5)        |
| 18 – 64 ans (strate A), n (%) | 2 736 (88,8)        | 916 (88,7)           | 3 652 (88,7)       |
| ≥ 65 ans (strate B), n (%)    | 346 (11,2)          | 117 (11,3)           | 463 (11,3)         |
| <b>Sexe, n (%)</b>            |                     |                      |                    |
| Femmes                        | 1 682 (54,6)        | 569 (55,1)           | 2 251 (54,7)       |
| Hommes                        | 1 400 (45,4)        | 464 (44,9)           | 1 864 (45,3)       |
| <b>Origine, n (%)</b>         |                     |                      |                    |
| Afro-américain                | 451 (14,6)          | 122 (11,8)           | 573 (13,9)         |
| Asiatique                     | 51 (1,7)            | 17 (1,6)             | 68 (1,7)           |
| Autres                        | 84 (2,7)            | 31 (3,0)             | 115 (2,8)          |
| Caucasien                     | 2 456 (79,7)        | 853 (82,6)           | 3 309 (80,4)       |
| Hawaïens/îles du Pacifique    | 13 (0,4)            | 5 (0,5)              | 18 (0,4)           |
| Indiens d'Amérique/Alaska     | 27 (0,9)            | 5 (0,5)              | 32 (0,8)           |

ET : écart-type

Source : rapport d'étude clinique VLA1553-301 – extraits des tableaux 13 et 14

Au cours de l'étude (population *pp*) :

- Aucun sujet des groupes placebo et IXCHIQ n'a présenté de séro-réponse à J0 ;
- 4 (1,6 %) sujets du groupe IXCHIQ ont présenté une séro-réponse à J8 ;
- 263 (98,9 %) sujets du groupe IXCHIQ ont présenté une séro-réponse à J29 ;
- 241 (98,0 %) sujets du groupe IXCHIQ ont présenté une séro-réponse à J85 ;
- 233 (96,3 %) sujets du groupe IXCHIQ ont présenté une séro-réponse à J180.

Tableau 4 : Etude VLA1553-301 : proportion de sujets présentant une séro-réponse (titre d'anticorps neutralisant du CHIKV ≥ 150 par µPRNT<sub>50</sub>) après l'administration d'une dose unique du vaccin en fonction de la strate d'âge – population *pp*

|                                      | 18 – 64 ans (strate A) |                   | ≥ 65 ans (strate B) |                   | Total             |                   |
|--------------------------------------|------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                      | IXCHIQ<br>N = 207      | Placebo<br>N = 73 | IXCHIQ<br>N = 59    | Placebo<br>N = 23 | IXCHIQ<br>N = 266 | Placebo<br>N = 96 |
| <b>J8</b>                            |                        |                   |                     |                   |                   |                   |
| Total <sup>a</sup>                   | 198                    | 70                | 53                  | 23                | 251               | 93                |
| Sujets ayant une séro-réponse, n (%) | 2 (1,0)                | 0                 | 2 (3,8)             | 0                 | 4 (1,6)           | 0                 |
| [IC à 95 %]                          | [0,1 ; 3,6]            | [0,0 ; 5,1]       | [0,5 ; 13,0]        | [0,0 ; 14,8]      | [0,4 ; 4,0]       | [0,0 ; 3,9]       |
| <b>J29</b>                           |                        |                   |                     |                   |                   |                   |
| Total <sup>a</sup>                   | 207                    | 73                | 59                  | 23                | 266               | 96                |
| Sujets ayant une séro-réponse, n (%) | 204 (98,6)             | 0                 | 59 (100)            | 0                 | 263 (98,9)        | 0                 |

|  | 18 – 64 ans (strate A) |              | ≥ 65 ans (strate B)  |              | Total               |             |
|--|------------------------|--------------|----------------------|--------------|---------------------|-------------|
|  | IXCHIQ                 | Placebo      | IXCHIQ               | Placebo      | IXCHIQ              | Placebo     |
|  | N = 207                | N = 73       | N = 59               | N = 23       | N = 266             | N = 96      |
| [IC à 95 %]                            | [95,8 ; 99,7]          | [0,00 ; 4,9] | [93,9 ; 100,0]       | [0,0 ; 14,8] | [96,7 ; 99,8]       | [0,0 ; 3,8] |
| Différence entre les groupes IC à 95 % | 98,6 [96,9 ; 100,0]*   |              | [100,0 ; 100,0]*     |              | [96,7 ; 100,0]*     |             |
| <b>J85</b>                             |                        |              |                      |              |                     |             |
| Total <sup>a</sup>                     | 194                    | 69           | 52                   | 22           | 246                 | 91          |
| Sujets ayant une séro-réponse, n (%)   | 189 (97,4)             | 0            | 52 (100,0)           | 0            | 241 (98,0)          | 0           |
| [IC à 95 %]                            | [94,1 ; 99,2]          | [0,0 ; 5,2]  | [93,2 ; 100,0]       | [0,0 ; 15,4] | [95,3 ; 99,3]       | [0,0 ; 4,0] |
| Différence entre les groupes IC à 95 % | 97,4 [95,2 ; 99,7]*    |              | 94,8 [89,1 ; 100,0]* |              | 96,3 [93,9 ; 98,7]* |             |
| <b>J180</b>                            |                        |              |                      |              |                     |             |
| Total <sup>a</sup>                     | 184                    | 68           | 58                   | 23           | 242                 | 91          |
| Sujets ayant une séro-réponse, n (%)   | 178 (96,7)             | 0            | 55 (94,8)            | 0            | 233 (96,3)          | 0           |
| [IC à 95 %]                            | [93,0 ; 98,8]          | [0,0 ; 5,3]  | [85,6 ; 98,9]        | [0,0 ; 14,8] | [93,1 ; 98,3]       | [0,0 ; 4,0] |
| Différence entre les groupes IC à 95 % | 96,7 [94,2 ; 99,3]*    |              | 94,8 [89,1 ; 100,0]* |              | 96,3 [93,9 ; 98,7]* |             |

<sup>a</sup> Nombre de sujets séronégatifs à l'inclusion ( $\mu\text{PRNT}_{50} < 20$ ), sans données manquantes du titre d'anticorps ; \*  $p < 0,0001$   
Source : rapport d'étude clinique VLA1553-301 – tableaux 18 et 21

**Les critères de jugement secondaires** d'immunogénicité à J8, J29, J85 et J180 par rapport à l'inclusion (Tableau 5) étaient :

- Les moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV ;
- La proportion de sujets présentant une séroconversion ;
- Le facteur de multiplication du titre d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV ;
- Et la proportion de sujets atteignant une augmentation du titre d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV par rapport à l'inclusion d'au moins 4, 8, 16 et 64 fois.

**Tableau 5 : Etude VLA1553-301 : synthèse des MGT en anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV, proportion de sujets présentant une séroconversion et facteur de multiplication du titre d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV vs inclusion**

|   | J8   | J29                         | J85                        | J180                     |
|---|--|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>MGT en anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV</b>  | Différence moyenne entre les groupes IXCHIQ et placebo [IC à 95 %] |                             |                            |                          |
|   | 1,34<br>[1,14 ; 1,57]  | 333,41<br>[274,88 ; 404,39] | 106,61<br>[88,57 ; 128,32] | 75,21<br>[61,67 ; 91,73] |
| <b>Proportion de sujets présentant une séroconversion (%)</b>   | Différence moyenne entre les groupes IXCHIQ et placebo [IC à 95 %] |                             |                            |                          |
|   | -  | 98,2 [95,9 ; 100,0]         | -                          | 98,3 [96,7 ; 100,0]      |
| <b>Facteur de multiplication du titre d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV vs inclusion</b> | Facteur moyen (écart-type) dans le groupe IXCHIQ                   |                             |                            |                          |
|   | 3,89 (26,941)  | 470,79 (390,234)            | 145,16 (106,682)           | 107,20 (93,168)          |

| Proportion de sujets atteignant une augmentation du titre d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV vs inclusion (%) |                          |                             |                             |                             |
|---|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Pourcentage de sujets dans le groupe IXCHIQ, n (%) [IC à 95 %]  |                          |                             |                             |                             |
| <b>D'au moins 4 fois</b>  | 22 (8,8)<br>[5,6 ; 13,0] | 264 (99,2)<br>[97,3 ; 99,9] | 243 (98,8)<br>[96,5 ; 99,7] | 238 (98,3)<br>[95,8 ; 99,5] |
| <b>D'au moins 8 fois</b>  | 10 (4,0)<br>[1,9 ; 7,2]  | 264 (99,2)<br>[97,3 ; 99,9] | 243 (98,8)<br>[96,5 ; 99,7] | 237 (97,8)<br>[95,2 ; 99,3] |
| <b>D'au moins 16 fois</b>   | 4 (1,6)<br>[0,4 ; 4,0]   | 263 (98,9)<br>[96,7 ; 99,8] | 241 (98,0)<br>[95,3 ; 99,3] | 232 (95,9)<br>[92,5 ; 98,0] |
| <b>D'au moins 64 fois</b>   | 2 (0,8)<br>[0,1 ; 2,8]   | 257 (96,6)<br>[93,7 ; 98,4] | 188 (76,4)<br>[70,6 ; 81,6] | 141 (58,3)<br>[51,8 ; 64,5] |

<sup>a</sup> La séroconversion est définie par  $\mu\text{PRNT}_{50} \geq 20$  chez les sujets séronégatifs à l'inclusion ou par une augmentation  $> 4$  fois la valeur à l'inclusion chez les sujets séropositifs à l'inclusion.

Source : rapport d'étude clinique VLA1553-301 – tableaux 22, 24-26.

Les MGT ont atteint un pic à J29 avec une valeur de 3 362, avant de diminuer à 1 084 à J85, puis à 752 à J180. Des titres et des cinétiques similaires ont été observés pour les deux strates d'âge.

La mesure des titres d'anticorps neutralisants spécifiques au CHIKV a montré une augmentation de 471 fois par rapport au niveau de base à J29, et encore 107 fois supérieurs au niveau de base à J180.

Le vaccin IXCHIQ est hautement immunogène. La présence d'anticorps à un taux supérieur ou égal au seuil prédictif de protection a été retrouvée à J29 après l'administration d'une dose unique du vaccin IXCHIQ chez **98,9 %** des sujets vaccinés (IC à 95 % [96,7 ; 99,8],  $p < 0,0001$ ). La borne inférieure de l'IC à 95 % étant supérieure à 70 %, le critère principal de l'étude est donc atteint. Ces résultats ont été observés quelle que soit la strate d'âge considérée (98,6 % chez les sujets de moins de 65 ans, et 100 % chez les sujets de 65 ans et plus) et avec un maintien de la séropositivité jusqu'à J180 post-vaccination.

**Etude VLA1553-303 chez des adultes âgés de 18 ans et plus (45) :** L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la persistance des anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV jusqu'à au moins 5 ans après l'administration d'une dose unique d'IXCHIQ. L'étude VLA1553-303 correspond à l'extension de l'étude VLA-1553-301. Les sujets étaient suivis avec des visites à 6 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans pour la réalisation d'un prélèvement sanguin.

Le critère de jugement principal a été défini comme la **proportion de sujets présentant une séro-réponse (titre d'anticorps neutralisants du CHIKV  $\geq 150$  par  $\mu\text{PRNT}_{50}$  chez les sujets séronégatifs à l'inclusion) à 1, 2, 3, 4 et 5 ans post-vaccination** (Tableau 6 et Tableau 7).

Au total, 393 sujets, issus de l'étude VLA1553-301, ont été sélectionnés pour l'étude d'extension dont 363 (100 %) sujets ont réellement été inclus dans l'étude et ayant terminé l'année 1, 317 (87,3 %) ayant terminé l'année 2, et 316 (87,1 %) ayant terminé l'année 3. Différentes raisons sont déclarées pour les arrêts d'étude : perdus de vue (57,4 %), retrait de l'étude (29,8 %), déménagement (6,4 %), décision du médecin (2,1 %), non-conformité aux critères d'inclusion-exclusion (2,1 %) et décès (2,1 %).

Après une baisse initiale des MGT à partir du 29<sup>ème</sup> jour suivant la vaccination (3 541,8 ; IC à 95 % [3 206,0 ; 3 912,9]), le niveau global d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV est resté relativement stable à 6 mois et à 1 an. **Toutefois, une diminution d'environ 26 % a été constatée entre la première et la deuxième année** (MGT de 1 009,1 ; IC à 95 % [912,1 ; 1 116,5] à 6 mois, 1 055,5 [959,0 ; 1 166,7] à 1 an, et 784,7 [701,9 ; 877,4] à 2 ans). **À noter que les MGT étaient comparables entre les différents groupes d'âge, en restant supérieures au seuil prédictif de protection.**

Tableau 6 : Etude VLA1553-303 : proportion de sujets présentant une séro-réponse (titre d'anticorps neutralisants du CHIKV  $\geq 150$  par  $\mu$ PRNT<sub>50</sub>) jusqu'à deux ans après l'administration d'une dose unique de vaccin en fonction de la strate d'âge – population pp

|       |           | 18 – 64 ans (strate A) | $\geq 65$ ans (strate B) | Total*         |
|-------|-----------|------------------------|--------------------------|----------------|
| J1    | N         | 290                    | 49                       | 339            |
|       | n (%)     | 0                      | 0                        | 0              |
| J29   | N         | 240                    | 39                       | 279            |
|       | n (%)     | 238 (99,2)             | 39 (100)                 | 277 (99,3)     |
|       | IC à 95 % | [97,0 ; 99,9]          | [91,0 ; 100,0]           | [97,4 ; 99,9]  |
| J180  | N         | 279                    | 48                       | 327            |
|       | n (%)     | 274 (98,2)             | 47 (97,9)                | 321 (98,2)     |
|       | IC à 95 % | [95,9 ; 99,4]          | [88,9 ; 99,9]            | [96,0 ; 99,3]  |
| 1 an  | N         | 157                    | 27                       | 184            |
|       | n (%)     | 156 (99,4)             | 27 (100)                 | 183 (99,5)     |
|       | IC à 95 % | [96,5 ; 100,0]         | [87,2 ; 100,0]           | [97,0 ; 100,0] |
| 2 ans | N         | 234                    | 42                       | 276            |
|       | n (%)     | 227 (97,0)             | 41 (97,6)                | 268 (97,1)     |
|       | IC à 95 % | [93,9 ; 98,8]          | [87,4 ; 99,9]            | [94,4 ; 98,7]  |

3, 4 et 5 ans : en cours

\*Le nombre de sujets et les proportions sont basés sur le nombre de sujets séronégatifs à l'inclusion avec des titres non manquants au moment spécifié.

Source : rapport d'étude clinique VLA1553-303 – tableau 12

**Deux ans** après la vaccination par IXCHIQ, les **titres en anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV sont restés stables, supérieurs au seuil protecteur défini ( $\geq 150$  par  $\mu$ PRNT<sub>50</sub>) pour 97,1 % (IC 95 % [94,4 ; 98,7])** des sujets suivis. Les résultats sont **comparables quelle que soit la strate d'âge.**

Tableau 7 : Etude VLA1553-303 : synthèse des sujets présentant une séroconversion et facteur de multiplication du titre d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV vs inclusion

|   |           | 1 an                    | 2 ans                  |
|---|-----------|-------------------------|------------------------|
| Proportion de sujets présentant une séroconversion  | n (%)     | 183 (99,5)              | 274 (99,3)             |
|   | IC à 95 % | [97,0 ; 100,0]          | [97,4 ; 99,9]          |
| Facteur de multiplication du titre d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV vs inclusion médiane (Q1, Q3) |           | 100,15 (56,75 ; 192,95) | 87,60 (40,30 ; 158,30) |

| Proportion de sujets atteignant une augmentation du titre d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV vs inclusion, n (%) |           |                |               |
|--|-----------|----------------|---------------|
| D'au moins 4 fois  | n (%)     | 183 (99,5)     | 274 (99,3)    |
|  | IC à 95 % | [97,0 ; 100,0] | [97,4 ; 99,9] |
| D'au moins 8 fois  | n (%)     | 183 (99,5)     | 273 (98,9)    |
|  | IC à 95 % | [97,0 ; 100,0] | [96,9 ; 99,8] |
| D'au moins 16 fois   | n (%)     | 183 (99,5)     | 268 (97,1)    |
|  | IC à 95 % | [97,0 ; 100,0] | [94,4 ; 98,7] |
| D'au moins 64 fois   | n (%)     | 132 (71,7)     | 162 (58,7)    |
|  | IC à 95 % | [64,6 ; 78,1]  | [52,6 ; 64,6] |

Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile

Source : rapport d'étude clinique VLA1553-303 – extrait des tableaux 18-20

L'extension de l'étude VLA1553-301 par l'étude VLA1553-303 a permis de confirmer le maintien de la réponse immunitaire deux ans post-vaccination, chez l'ensemble des sujets.

### 3.3. Tolérance

La tolérance au vaccin IXCHIQ a été évaluée dans les mêmes études que celles utilisées pour évaluer l'immunogénicité (Tableau 1).

**Etude VLA1553-101 (43) :** Au total, 120 sujets ont été randomisés (ratio 1:1:2) pour recevoir la dose faible, intermédiaire ou forte (Tableau 1). Parmi les 120 sujets, 29 ont arrêté l'étude avant le 13<sup>ème</sup> mois pour les raisons suivantes : perdus de vue (n = 6) ; retrait de consentement (n = 20) ; événement indésirable (maladie d'Hashimoto, n = 1 ; syncope, n = 1) ; ne pouvant plus être en mesure de revenir pour le suivi de sécurité (n = 1).

La majorité des sujets était des hommes (88 %) et caucasiens (80 %). Les caractéristiques démographiques et cliniques des sujets étaient comparables entre les groupes.

Après l'injection vaccinale, les participants devaient rapporter quotidiennement et jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour : la température, d'éventuels signes sollicités au point d'injection ou des signes systémiques de réactogénicité, ou de **signes identiques à ceux d'infection par le CHIKV (« CHIK-Like »), considérés alors comme un événement indésirable (EI) d'intérêt particulier** (fièvre brutale, myalgies, céphalées, lombalgies, rash cutané, œdème de la face et des extrémités, polyadénopathies, polyarthrites périphériques, ténosynovites, signes neurologiques ou cardiaques durant plus de 3 jours). Un prélèvement biologique était effectué à J3, J7, J14, J28, J84, M6 et M12, incluant la détermination de la virémie plasmatique et urinaire par PCR.

**Dans les trois groupes de l'étude, les sujets ont présenté des EI 14 jours post administration de la dose unique d'IXCHIQ.** La fréquence des EI sollicités systémiques du groupe faible dose et du groupe dose intermédiaire était significativement plus faible que celle du groupe ayant reçu une forte dose (p = 0,004 et p = 0,022, respectivement).

Les principaux résultats retrouvaient, à J14 de l'injection :

- Des signes locaux au point d'injection : 4/59 (< 7 %) dans le groupe forte dose ;
- Des signes généraux (fièvre de courte durée, céphalées, asthénie, myalgies) : 11/31 (36 %) dans le groupe faible dose, 12/30 (40 %) dans le groupe dose intermédiaire, 40/59 (68 %) dans le groupe forte dose (p = 0,0007) ;

- Aucun événement d'intérêt particulier type « CHIK-Like » ;
- Des anomalies de la formule sanguine transitoires (leucopénie, neutropénie, lymphopénie) : dans 1/3 des cas dans chacun des groupes dont 5 considérés comme sévères : 3 cas de neutropénie dans le groupe faible dose, 1 cas dans le groupe dose intermédiaire et 2 cas de lymphopénie dans le groupe forte dose ;
- L'existence d'un pic de virémie de la souche vaccinale à J3 dans les trois groupes, résolutif à J14.

Ainsi, dans cette étude, en termes de **réactogénicité : le vaccin était bien toléré dans les trois groupes vaccinés** (dose forte, intermédiaire ou faible). **Aucun EI grave n'a été signalé. La majorité des EI était d'intensité faible ou modérée. Aucun événement d'intérêt particulier (« CHIK-Like ») n'était signalé.**

**Etude VLA1553-301** (44) : Elle incluait 4 115 volontaires sains (dont 1 033 recevaient le placebo), et dont 463/4 115 (11,25 %) étaient des sujets âgés de 65 ans et plus. La surveillance clinique et biologique avait lieu à J0, J8, J29, M3 et M6.

Après l'injection vaccinale, les participants devaient rapporter quotidiennement et jusqu'au 10<sup>ème</sup> jour : la température, d'éventuels signes sollicités au point d'injection ou des signes systémiques de réactogénicité. Des **signes semblables à ceux de l'infection par le CHIKV (« CHIK-Like ») étaient considérés comme un EI d'intérêt particulier** (fièvre brutale, arthralgies, lombalgies, rash cutané, œdème, signes neurologiques ou cardiaques durant plus de 3 jours) et étaient recherchés jusqu'à J21 après l'injection vaccinale.

Les principaux résultats sont donnés dans le

Tableau 8. Parmi les sujets pour lesquels la tolérance a pu être analysée, il y a eu plus d'EI déclarés dans le groupe vacciné (1 926/3 082, 62,5 %) que dans le groupe placebo (463/1 033, 44,8 %,  $p < 0,0001$ ). **La tolérance était similaire quel que soit l'âge (18 – 64 ou  $\geq 65$  ans). Seuls deux EI graves** (un épisode de myalgies résolutif en 30 jours mais ayant nécessité une hospitalisation de J4 à J9 chez un homme de 58 ans ; et un syndrome inapproprié de sécrétion d'hormone antidiurétique (SIADH)) **ont été considérés comme imputables au vaccin.** À noter par ailleurs :

- La survenue de 15 grossesses en cours d'essai, dont 13 dans le groupe ayant reçu le vaccin : 9 enfants nés en bonne santé, 1 femme perdue de vue, 3 fausses couches précoces (< 20 semaines d'aménorrhée (SA)) ;
- Les signes locaux au point d'injection dans le groupe ayant reçu le vaccin étaient résolutifs en 1,9 jours ;
- Les signes généraux sollicités étaient résolutifs en 6 jours et étaient majoritairement d'intensité faible ou modérée, et plus fréquents dans le groupe ayant reçu le vaccin 1 547/3 082 (50,2 %) que dans le groupe placebo (26,9 %,  $p < 0,0001$ ) ;
- Les événements d'intérêt particulier étaient retrouvés chez 10 des 3 082 participants ayant reçu le vaccin, soit 0,3 % et chez un des participants du groupe placebo (0,1 %) ;
- Des anomalies transitoires et minimales de la formule sanguine ont été considérées comme physiologiques à la suite d'une injection vaccinale et non comme EI relié au vaccin ;
- Des EI non sollicités sont survenus chez 9,8 % des participants ayant reçu le vaccin et chez 4,6 % du groupe placebo.

Ainsi, les auteurs concluaient que le vaccin IXCHIQ était bien toléré, avec des EI similaires à ceux des autres vaccins. La tolérance était similaire quel que soit l'âge (18 – 64 ou ≥ 65 ans). Un EI grave était retrouvé chez 46/3 082 (1,5 %) des participants exposés au vaccin et chez 8/1 033 (0,8 %) ayant reçu un placebo. Seuls deux EI graves ont été considérés comme imputables au vaccin. À noter que trois fausses couches sur 13 grossesses survenues dans le groupe vaccin ont conduit à un avortement spontané (23,1 %), pourcentage supérieur au taux de fausse couche de la population générale qui est estimé entre 11 et 16 %.

**Etude VLA1553-303 (45) :** Elle consistait en une extension de l'étude précédente VLA1553-301 et concernait **363 sujets ayant reçu la dose de vaccin à J0, et suivis à 2 ans.**

Sur la période de suivi de 6 mois à 2 ans, dix EI graves sont survenus chez 9/363 sujets (2 %) dont un décès. Aucun n'a été considéré comme imputable au vaccin.

**Etude VLA1553-302 (46) :** Elle concernait **408 volontaires sains âgés de 18 à 45 ans.** Après l'injection vaccinale, les participants devaient rapporter quotidiennement et jusqu'au 10<sup>ème</sup> jour les éléments suivants : la température, d'éventuels signes sollicités au point d'injection ou des signes systémiques de réactogénicité. **Les signes d'infection par le CHIKV (« CHIK-Like »), considérés alors comme EI d'intérêt particulier,** étaient surveillés jusqu'à J21 (fièvre brutale, arthralgies, céphalées, lombalgies, rash cutané, polyadénopathies, signes neurologiques ou cardiaques durant plus de 3 jours). Un prélèvement biologique était effectué à J7, J28, M3 et M6.

Les principaux résultats sont donnés dans le

**Tableau 8.** À noter :

- Parmi les manifestations systémiques, 11 cas étaient considérés comme sévères, résolutifs en 3 jours. Aucun événement d'intérêt particulier type « CHIK-Like » n'a été signalé ;
- **139/408 (34,1 %)** des participants rapportaient des EI non sollicités, considérés comme liés au traitement chez 67 d'entre eux : neutropénie : 12/408 (2,9 %), lymphadénopathie : 6/408 (1,5 %), frissons : 6/408 (1,5 %), arthralgies : 4/408 (1 %).

**De plus, la surveillance à 6 mois notait 5 EI graves** (2 cas d'appendicite aiguë, 2 cas d'avortement spontané, 1 cas de cholécystite), tous considérés comme non liés au vaccin, et un cas d'EI d'intérêt particulier (arthralgies durant 6 jours, avec fièvre élevée pendant 3 jours), mais **de durée limitée.**

Ainsi, dans cette étude, 72,5 % des participants ont signalé des EI : 53,9 % étaient des effets systémiques sollicités, et 19,4 % étaient des effets locaux sollicités.

Ces EI étaient d'intensité généralement faible à modérée et rapidement résolutifs (3 jours). Des EI sévères ont concerné 3,9 % des participants : 2,7 % étaient considérés comme secondaires au vaccin (fièvre, fatigue, arthralgies, myalgies, céphalées). Parmi les six EI graves, dont deux cas d'avortement spontané, aucun n'était considéré comme en lien avec le vaccin.

Tableau 8 : Principaux résultats de tolérance des études VLA1553-301 et VLA1553-302 – population tolérance

| Effets Indésirables (EI)                  | VLA1553-301                                | VLA1553-302         |
|---|--|---------------------|
|   | 4 115 sujets inclus                        | 408 sujets inclus   |
|   | Vaccinés (n = 3 082) / placebo (n = 1 033) |                     |
|   | <b>N sujets (%)</b>                        | <b>N sujets (%)</b> |
| <b>EI quel qu'il soit</b>                 | 1 926 (62 %) / 463 (45 %)                  | 296 (75 %)          |
| <b>EI en lien avec le vaccin</b>          | 1 575 (51 %) / 322 (31 %)                  | 247 (60 %)          |
| <b>EI sévère en lien avec le vaccin</b>   | 62 (2 %) / 1 (0,1 %)                       | 11 (3 %)            |
| <b>EI grave quel qu'il soit</b>           | 46 (1,5 %) / 8 (0,8 %)                     | 5 (1 %)             |
| <b>EI grave en lien avec le vaccin</b>    | 2 (0,1 %) / 0 (0 %)                        | 0 (0 %)             |
| <b>EI d'intérêt particulier</b>           | 10 (0,3 %) / 1 (0,1 %)                     | 1 (0,2 %)           |
| <b>EI ayant une fréquence ≥ 10 %</b>      |  |                     |
| <b>Céphalées</b>                          | 986 (32 %) / 160 (15 %)                    | 146 (36 %)          |
| <b>Fatigue</b>                            | 886 (29 %) / 137 (13 %)                    | 155 (38 %)          |
| <b>Myalgies</b>                           | 750 (24,3 %) / 82 (8 %)                    | 96 (23 %)           |
| <b>Arthralgies</b>                        | 554 (18 %) / 63 (6 %)                      | 63 (15 %)           |
| <b>Fièvre</b>                             | 427 (14 %) / 13 (1 %)                      | 52 (13 %)           |
| <b>Nausées</b>                            | 359 (12 %) / 63 (6 %)                      | 53 (13 %)           |
| <b>Douleur au site injection</b>          | 413 (13 %) / 101 (10 %)                    | 58 (14 %)           |
| <b>EI Grave ayant une fréquence ≥ 2 %</b> |  |                     |
| <b>Infections</b>                         | 9 (0,3 %) / 3 (0,3 %)                      | ND                  |
| <b>Traumatismes</b>                       | 8 (0,3 %) / 1 (0,1 %)                      |                     |
| <b>Manifestations psychiatriques</b>      | 7 (0,2 %) / 2 (0,2 %)                      |                     |
| <b>Troubles cardiaques*</b>               | 5 (0,2 %) / 0 (0 %)                        |                     |

ND : donnée manquante

\*5 cas d'événements cardiaques retrouvés chez les personnes âgées de 65 ans et plus ayant tous reçu le vaccin IXCHIQ comprenant : deux cas de fibrillation auriculaire, un arrêt cardiaque, une cardiomyopathie et une maladie coronarienne. Ces cas ont été jugés comme non reliés à la vaccination par l'investigateur.

La synthèse des données de tolérance issues des études VLA1553-301, -302 et -101 est disponible en Annexe 3, et a été rapportée par **Maurer et al. en 2024 (50)**.

Concernant la tolérance du vaccin IXCHIQ chez des adultes préalablement immunisés (sujets séropositifs), il n'existe actuellement pas de données.

**Bien que l'AMM ne concerne que les adultes (> 18 ans), quelques données sont disponibles chez les adolescents. Elles sont issues de l'analyse intermédiaire de l'étude VLA1553-321 qui a été réalisée chez 754 adolescents en zone endémique (Brésil) (51). Cette étude a permis d'évaluer la survenue d'EI après administration d'IXCHIQ chez des sujets déjà immuns vis-à-vis de CHIK. Parmi les 754 adolescents inclus, 58 avaient des anticorps anti-CHIK à l'inclusion, soit 7,7 % (alors que 20 % étaient attendus). Parmi les 58 adolescents séropositifs à CHIKV, 52 ont reçu le vaccin et 6 le placebo. En termes d'effets secondaires, on notait :**

- Un nombre d'EI dans le groupe vacciné (351/502, 69,9 %) supérieur au nombre d'EI du groupe placebo (121/252, 48 %,  $p < 0,0001$ ). Les principaux effets rapportés étaient des céphalées, des myalgies, de la fatigue et de la fièvre ;
- Un EI grave dans le groupe placebo : un allongement du temps de thrombine ;
- Trois EI graves dans le groupe vaccin : un épisode de fièvre élevée accompagnée de céphalées et d'arthralgies (considéré comme en lien avec le vaccin), une hyperkaliémie ; une fracture d'un membre supérieur considérées comme non liées au vaccin ;
- 20 EI d'intérêt particulier (tel que syndrome CHIK-Like), 18 (4 %) dans le groupe vacciné et 2 (1 %) dans le groupe placebo. Seize ont été considérés comme liés au vaccin, et quatre étaient sévères.
- Les effets secondaires locaux au site d'injection étaient plus nombreux dans le groupe ayant reçu le vaccin (161/502, 32 %) que dans le groupe placebo (62/254, 25 %).
- **La fréquence des effets secondaires sollicités était plus basse chez les adolescents ayant une immunité préalable à l'injection de vaccin (20 %) que chez ceux qui étaient non immuns :**
  - Tous EI confondus (70,2 % vs 80,1 %),  $p = 0,038$  ;
  - EI sollicités (53,2 % vs 74,3 %),  $p < 0,0001$  ;
  - EI sollicités en lien avec le vaccin (51,1 % vs 73,5 %),  $p < 0,0001$  ;
  - EI systémiques sollicités (44,7 % vs 67,9 %),  $p < 0,00001$  ;
  - EI systémiques sollicités en lien avec le vaccin (1,1 % vs 9,6 %),  $p = 0,0028$ .

Ainsi, dans cette étude réalisée chez des adolescents en zone d'endémie, la sécurité d'emploi d'IXCHIQ est similaire à celle observée chez l'adulte, en zone non endémique. La tolérance (effets réactogènes locaux et systémiques) est également semblable à celle constatée chez l'adulte. Les sujets préalablement immunisés vis-à-vis du CHIK et ayant reçu une injection de vaccin ont eu moins d'EI sollicités que les sujets non préalablement immunisés.

**À noter que dans le RCP (4) d'IXCHIQ, il est rapporté qu'une réévaluation des événements type « CHIK-Like » a été réalisée, et rapportés aussi dans l'article de Maurer *et al.* (50). Ainsi, la survenue de certains EI combinés, considérés comme des EI semblables au CHIK, a été évaluée rétrospectivement dans les données de sécurité regroupées issues des essais cliniques de phase I et III ( $n = 3\ 610$ ). Une définition large des EI semblables au CHIK a été établie, à savoir, la survenue d'une fièvre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) et au moins de l'un des autres symptômes rapportés lors de la phase aiguë du CHIK, notamment arthralgie ou arthrite, myalgie, céphalées, dorsalgie, éruptions cutanées, lymphadénopathie et certains symptômes neurologiques, cardiaques ou oculaires apparus dans les 30 jours suivant la vaccination, quel que soit le délai d'apparition, la sévérité ou la durée des symptômes individuels. Les EI combinés qualifiés comme étant des EI semblables au CHIK (« CHIK-Like ») ont été signalés chez 12,1 % des participants. Parmi ces derniers, la combinaison d'une fièvre avec céphalée, fatigue, myalgie ou arthralgie était la plus fréquente, tous les autres symptômes étant signalés dans moins de 10 % des EI semblables au CHIK. Les symptômes signalés étaient généralement légers, avec 1,8 % des participants ayant signalé au moins un symptôme grave, le plus souvent de la fièvre ou une arthralgie. Le délai médian d'apparition des EI semblables au CHIK était de **3 jours après la vaccination et le délai médian de résolution était de 4 jours. Des symptômes de plus longue durée  $\geq 30$  jours sont survenus chez 0,4 % des participants.****

Les EI combinés qualifiés comme étant des EI semblables au chikungunya (« CHIK-Like ») ont été réévalué *a posteriori* à l'aide d'une définition plus large et ont été ainsi retrouvés chez 12,1 % des participants ayant reçu le vaccin (et 0,6 % dans le groupe placebo). Parmi ces derniers, la combinaison d'une fièvre avec céphalée, fatigue, myalgie ou arthralgie était la plus fréquente, tous les autres symptômes étant signalés dans moins de 10 % des cas.

Par ailleurs dans le cadre **de la surveillance organisée par le laboratoire**, sont également surveillés les événements suivants : arthrites, évènements cardiovasculaires et sécurité d'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante. Le *Control Disease Center* (CDC) a reçu récemment *via* son système de surveillance passive de pharmacovigilance (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) 5 observations d'hospitalisation pour des évènements cardiaques (tel que flutter auriculaire) ou neurologiques (tel que méningite) survenus à la suite de la vaccination par IXCHIQ chez des personnes âgées de 65 ans et plus. Ces cas sont en cours d'investigations par le CDC **et le lien de causalité entre ces évènements et le vaccin IXCHIQ n'est pour le moment pas établi.**

### 3.4. Phénomène de facilitation immune

Concernant le phénomène lié à la présence d'anticorps facilitants (*Antibody-Dependent Enhancement*, dit ADE) observé dans certaines **autres** infections virales dont la dengue, **la susceptibilité du CHIKV à ce phénomène n'est à ce jour pas établie.**

De plus :

- Ce phénomène n'a pas été étudié au cours du développement préclinique et clinique d'IXCHIQ ;
- À ce jour, il n'est pas retrouvé dans la littérature de cas de réinfection par le CHIKV chez l'Homme qui aurait un caractère de gravité plus marqué qu'une primo-infection ;
- Le caractère sporadique des épidémies de CHIK rend difficile la mise en évidence clinique de ce phénomène au cours d'éventuelles réinfections ;
- Cependant, quelques publications rapportent des résultats d'études *in vitro* sur des cellules humaines primaires (lymphocytes B, monocytes) et *in vivo* dans des modèles murins suggérant que la présence d'anticorps à des concentrations sous-neutralisantes augmente la susceptibilité du CHIKV à l'action d'anticorps facilitants (53-55).

### 3.5. Etude de modélisation

**Sloof et al.** (56) ont modélisé l'impact d'une vaccination d'urgence contre le CHIK lors d'une épidémie potentielle à grande échelle à Rome, en utilisant un modèle SEIR (Sensible, Exposé, Infecté, Rétabli) intégrant les populations de moustiques et d'humains. Sans vaccination, l'épidémie pourrait toucher jusqu'à 6,21 % de la population romaine (170 762 personnes). Avec une vaccination d'urgence atteignant 40 % de couverture après la détection de dix cas, les infections pourraient diminuer de 82 %, évitant ainsi 139 805 cas. Même avec une couverture vaccinale plus faible, des réductions significatives sont possibles : 33 % si 10 % de couverture (115 231 infections) et 55 % si 20 % de couverture (76 031 infections).

Cette modélisation illustre l'efficacité de la vaccination par IXCHIQ en tant que mesure de réponse à une épidémie. Il est néanmoins important de préciser que les résultats ne sont pas

transposables aux territoires de La Réunion et de Mayotte, en raison de divergences sur les critères de caractéristiques démographiques, de localisation géographique et de saisonnalité.

### 3.6. Recommandations internationales

En dehors de l'Union Européenne (UE), IXCHIQ bénéficie également d'une AMM aux Etats-Unis (9 novembre 2023) (57), au Canada (20 juin 2024) (58) et au Royaume-Uni (4 février 2025) (59). Une évaluation en vue d'une mise sur le marché est en cours au Brésil. À ce jour, IXCHIQ ne fait l'objet de recommandations qu'aux Etats-Unis dans le cadre du voyage et des professionnels (60).

L'*Advisory Committee Immunization Practices* (ACIP) préconise l'utilisation d'IXCHIQ chez le sujet âgé de 18 ans et plus, se rendant dans un pays ou un territoire dans lequel une épidémie de CHIK est en cours, ainsi que chez le personnel de laboratoire potentiellement exposé au CHIKV.

Le Tableau 9 présente un état des lieux de la mise sur le marché d'IXCHIQ et les recommandations associées dans le monde.

Tableau 9 : Etat des lieux de la mise sur le marché des recommandations pour l'utilisation d'IXCHIQ dans le monde

| Pays/Groupe de pays | Date de l'AMM         | Recommandations disponibles | Population ciblée par les recommandations   |
|---------------------|-----------------------|-----------------------------|---|
| Etats-Unis (57)     | 9/11/2023             | Oui                         | Recommandé chez le sujet adulte se rendant dans un pays ou un territoire dans lequel une épidémie de CHIK est en cours, ainsi que chez le personnel de laboratoire potentiellement exposé au CHIKV. Peut être envisagé pour les personnes suivantes qui se rendent dans un pays ou un territoire en l'absence d'épidémie de CHIK, mais avec des signes de transmission interhumaine du CHIKV au cours des 5 dernières années : les personnes âgées de > 65 ans, en particulier celles ayant des problèmes de santé sous-jacents, qui sont susceptibles d'avoir une exposition au moins modérée aux moustiques, OU les personnes séjournant pour une période cumulée de 6 mois ou plus |
| Canada (58)         | 20/06/2024            | Non                         | N/A   |
| UE (4)              | 28/06/2024            | Non                         | N/A   |
| Royaume-Uni (59)    | 4/02/2025             | Non                         | N/A   |
| Brésil              | En cours <sup>2</sup> | Non                         | N/A   |

### 3.7. Données manquantes

#### 3.7.1. Efficacité vaccinale

Il n'y a pas eu d'évaluation de l'efficacité vaccinale d'IXCHIQ au cours du développement clinique. L'efficacité d'IXCHIQ est déduite à partir d'un seuil prédictif de protection (titre en anticorps neutralisants spécifique du CHIKV, mesuré par  $\mu\text{PRNT}_{50} \geq 150$ ), déterminé chez le primate non-humain. Ce seuil a été corroboré par les titres observés chez des sujets immunisés/protégés aux Philippines, et a

<sup>2</sup> [Valneva Receives Marketing Authorization in Europe for the World's First Chikungunya Vaccine, IXCHIQ® - Valneva](#)

été accepté par les autorités réglementaires (EMA et FDA) pour évaluer les bénéfices du vaccin dans la suite du développement clinique du vaccin.

Dans le cadre de son AMM, le laboratoire VALNEVA s'est engagé à mettre en place deux études d'efficacité en vie réelle qui seront réalisées dans des régions endémiques de CHIK afin de confirmer l'efficacité du vaccin IXCHIQ chez les personnes âgées de 18 ans et plus (étude VLA 1553-404) mais également chez les personnes âgées de 12 ans et plus (étude VLA1553-402) référencées dans le Tableau 10.

### 3.7.2. Durée de protection

La durée de protection conférée par le vaccin IXCHIQ n'est pas clairement définie à ce jour. D'après les études cliniques fournies par le laboratoire VALNEVA, elle s'évalue à environ 2 ans post-vaccination pour le moment. La poursuite de l'étude VLA-1553-303 permettra de réévaluer à la hausse cette limitation à 5 ans potentiellement.

### 3.7.3. Co-administration

Il n'existe à ce jour pas de donnée sur la co-administration du vaccin IXCHIQ avec d'autres vaccins contre des arboviroses (fièvre jaune, dengue) ou avec d'autres vaccins recommandés.

### 3.7.4. Sécurité

Les données chez la femme enceinte sont limitées et ne sont pas suffisantes pour conclure à l'absence d'effets potentiels d'IXCHIQ sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal.

## 3.8. Etudes en cours et à venir

Les études en cours ou à venir pour le vaccin IXCHIQ sont résumées dans le Tableau 10 et les développements en cours ou à venir pour le vaccin IXCHIQ sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 10 : Etudes en cours ou à venir pour le vaccin IXCHIQ

| Etudes  | Objectifs   | Disponibilité des résultats              |
|---|---|--|
| <b>Dans la même indication</b>                          |   |  |
| VLA1553-303   | Evaluer la persistance des anticorps neutralisants du CHIKV tous les ans, jusqu'à 5 ans post vaccination (étude de suivi long terme des sujets de l'étude 301)                                  | Chaque année jusqu'en 2027               |
| VLA1553-402   | Evaluer l'efficacité vaccinale de VLA1553 en prévention du CHIK confirmé par RT-PCR chez des sujets âgés de 12 ans ou plus vivant au Brésil   | Non connue                               |
| VLA1553-404   | Evaluer l'efficacité vaccinale de VLA1553 en prévention de CHIK symptomatique confirmé virologiquement survenant ≥ 2 semaines après la vaccination chez des adultes vivant en zones endémiques. | Date du rapport final : 31 décembre 2029 |
| <b>Extension indication (populations particulières)</b> |   |  |
| VLA1553-321   | Evaluer la sécurité et l'immunogénicité du vaccin IXCHIQ chez des sujets adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans   | Q4 2024                                  |

Source : Dossier CTV – Laboratoire VALNEVA

Tableau 11 : Développements en cours et à venir pour le vaccin IXCHIQ

| Etudes | Objectifs | Disponibilité des résultats |
|--------|-----------|-----------------------------|
|--------|-----------|-----------------------------|

| Extensions d'indication (populations particulières) |  |  |
|---|--|--|
| <b>VLA1553-304</b>                                  | Evaluer la sécurité et l'immunogénicité du vaccin IXCHIQ chez des sujets adultes modérément immunodéprimés infectés par le virus de l'immunodéficience humaine | Sélection des patients en cours (disponibilité non connue à ce jour) |
| <b>VLA1553-221</b>                                  | Evaluer la sécurité et l'immunogénicité de deux doses différentes du vaccin IXCHIQ chez des sujets âgés de 1 à 11 ans  | Fin de l'étude prévue en juillet 2025                                |

Source : Dossier CTV – Laboratoire VALNEVA

# Conclusion

La HAS a été saisie par la DGS en date du 20 décembre 2024, demandant un avis urgent sur la stratégie vaccinale à mettre en œuvre contre le chikungunya, avec le vaccin IXCHIQ disposant d'une AMM, pour les territoires de La Réunion et de Mayotte. Et cela en tenant compte des données disponibles à date, dans un objectif de prévention de la survenue de formes graves dans les populations à risque et tenant compte du nombre de doses de vaccins IXCHIQ disponibles à court terme et mobilisables à moyen terme, dans le cadre de l'épidémie actuelle à La Réunion.

Ainsi, l'objectif de cet avis est de définir une stratégie réactive à court terme visant à prévenir la survenue de formes graves dans les populations à risque, dans les territoires de La Réunion et de Mayotte.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération :

- **L'épidémie de chikungunya en cours à La Réunion** et la présence de cas parmi les **agents de lutte antivectorielle** ;
- **L'absence de cas notifié à Mayotte à ce jour** ;
- **Les caractéristiques du vaccin IXCHIQ**, vaccin vivant atténué développé par le laboratoire VALNEVA, ayant reçu une AMM européenne le 28 juin 2024 pour l'immunisation active pour la prévention de la maladie causée par le CHIKV chez les personnes âgées de 18 ans et plus ;
- **Le nombre limité de doses de vaccin IXCHIQ** disponibles à court terme (10 000 doses, avec une susceptible montée en charge de 30 000 doses) et mobilisables à moyen terme (100 000 doses) ;
- **Le fardeau du chikungunya** identifié lors des épidémies survenues précédemment à La Réunion et Mayotte en 2005 – 2007 étant essentiellement porté par les adultes **de 65 ans et plus, et notamment ceux avec des comorbidités** (hypertension artérielle, diabète, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires, maladies rénales, maladies hépatiques et maladies neurovasculaires) ;
- La **proportion de patients présentant une arthralgie chronique**, représentant un tiers des patients infectés, varie en fonction des prédispositions individuelles des patients (facteurs de risque : âge de plus de 45 ans, comorbidités, arthralgies préexistantes) et de la présentation de la maladie au stade aigu ;
- **La concordance entre les résultats positifs des tests sérologiques ELISA IgG et les antécédents d'infection par le CHIKV rapportés** par les participants aux études de séroprévalence post-épidémique, atteignant 82,9 % à La Réunion et 72,6 % à Mayotte ;
- **Le caractère durable de l'immunité** induite par une infection naturelle par le CHIKV pouvant persister plusieurs dizaines d'années après l'infection ;
- **Les données d'immunogénicité disponibles** :
  - Un seuil prédictif de protection fixé à un titre en anticorps neutralisants  $\geq 150$  mesuré par le test  $\mu\text{PRNT}_{50}$  déterminé au cours d'une étude chez les primates non-humains et confirmé par une étude séro-épidémiologique chez l'être humain, dont la démarche a été acceptée par les autorités réglementaires (EMA, FDA) ;
  - La **séroconversion a été atteinte pour l'ensemble des personnes vaccinées, 14 jours après l'administration du vaccin IXCHIQ** dans l'essai de phase I ;

- La **séro-réponse obtenue chez 98,9 %** (IC 95 % [96,7 ; 99,8]) **de l'ensemble des personnes vaccinées âgées de 18 ans et plus**, avec des taux d'anticorps neutralisants supérieurs ou égaux au seuil prédictif de protection **28 jours après l'administration d'une dose unique de vaccin IXCHIQ** dans l'essai pivotale de phase III ;
- **Un maintien du taux d'anticorps neutralisants au-dessus de seuil prédictif de protection jusqu'à deux ans** après la vaccination avec des résultats comparables quelle que soit la strate d'âge.
- **Les données de tolérance disponibles**, d'une dose unique de vaccin, chez les personnes âgées de 18 ans et plus, montrent un profil de sécurité acceptable à ce jour.
  - Le profil de tolérance a été jugé similaire entre les sujets âgés de 18 à 64 ans (3 652/ 4 115) et les sujets âgés de 65 ans et plus (463/4 115), dans l'essai pivotale VLA1553-301 ;
  - Toutefois, dans deux essais cliniques, cinq fausses couches ont été déclarées mais considérées comme non liées au vaccin ;
  - Deux EI graves (un épisode de myalgies résolutif en 30 jours mais ayant nécessité une hospitalisation de J4 à J9 chez un homme de 58 ans ; et un syndrome inapproprié de sécrétion d'hormone antidiurétique (SIADH)) ont été considérés comme imputables au vaccin ;
  - Les manifestations de type « CHIK-Like » étaient estimées à 12,1 % chez les personnes vaccinées ;
  - Par ailleurs la HAS a également pris en compte les données de pharmacovigilance, incluant un suivi européen des événements suivants : Arthrite associée au vaccin, événements cardiovasculaires et sécurité d'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ;
  - La virémie vaccinale n'était plus détectable 14 jours après la primo-vaccination.
- **Le recul encore limité sur l'utilisation du vaccin IXCHIQ, en particulier, l'absence de donnée sur les points suivants** : efficacité clinique du vaccin IXCHIQ ; co-administration du vaccin IXCHIQ avec d'autres vaccins contre des arboviroses (fièvre jaune, dengue) ou avec d'autres vaccins recommandés ; durée de protection conférée par le vaccin ; éventuel phénomène de facilitation immunitaire associé au vaccin.

**Au terme de son évaluation, et dans le contexte de l'épidémie actuelle de chikungunya à La Réunion, la HAS recommande que le vaccin IXCHIQ soit utilisé dans les territoires de La Réunion et de Mayotte, en priorisant le territoire de La Réunion dans un premier temps, en l'absence de cas notifié à Mayotte à ce jour.**

Compte tenu du caractère prolongé d'une immunité naturelle, et en raison d'un nombre limité de doses disponibles, la **HAS recommande de vacciner en priorité les personnes à risque de formes graves, n'ayant jamais eu de diagnostic clinique ou biologique d'infection par le virus du chikungunya (sur la base de l'anamnèse du patient), sans toutefois recommander un dépistage pré-vaccinal.** En cas de doute sur une infection antérieure par le virus du chikungunya, une sérologie avec un test ELISA IgG pourra être réalisée.

Les groupes de population à prioriser pour la vaccination, **en tenant compte du nombre de doses de vaccin IXCHIQ disponibles à court terme et mobilisables à moyen terme, dans un ordre de priorité** sont les suivants :

- **Les personnes âgées de 65 ans et plus, notamment celles avec comorbidités** (l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires, les maladies rénales, les maladies hépatiques et les maladies neurovasculaires) ;
- **Les personnes âgées de 18 à 64 ans avec comorbidités.**

De plus, en raison d'une exposition plus élevée aux moustiques des **professionnels de la lutte antivectorielle** du fait de leur profession et de leur rôle indispensable dans la gestion de l'épidémie, **la HAS préconise que cette catégorie de population soit également prioritaire à la vaccination à court terme.**

À ce stade, la HAS ne recommande pas l'utilisation du vaccin IXCHIQ chez la femme enceinte.

La HAS rappelle que s'agissant d'un vaccin vivant atténué, la vaccination par IXCHIQ est contre-indiquée chez les personnes immunodéprimées.

Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller la personne vaccinée en cas de réaction anaphylactique après l'administration du vaccin. Une surveillance étroite d'au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination.

Il est important de souligner qu'à la suite de la vaccination, les personnes vaccinées pourront présenter des signes cliniques similaires à une infection naturelle par le virus du chikungunya (syndrome « CHIK-Like »), pendant une période au moins égale à la durée de la virémie vaccinale.

Les personnes qui pourront bénéficier de la vaccination présenteront une séroconversion suffisante à partir de 14 jours post-vaccination.

Aussi, la HAS souligne que les sujets vaccinés par IXCHIQ doivent continuer à appliquer des mesures de protection individuelle à l'égard des piqûres de moustiques (répulsifs, vêtements longs, moustiquaires...) ; la lutte antivectorielle reste le moyen de prévention essentiel.

La HAS insiste sur l'importance de conduire rapidement des études en vie réelle permettant de documenter l'efficacité et la sécurité du vaccin IXCHIQ en population générale.

Cet avis pourra être actualisé en fonction de l'évolution du contexte épidémique et des connaissances scientifiques.

# Table des annexes

---

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Annexe 1. | Saisine de la DGS du 20 décembre 2024  | 42 |
| Annexe 2. | Description des caractéristiques démographiques de l'étude de Yoon <i>et al.</i> , 2015              | 44 |
| Annexe 3. | Synthèse des données de tolérance cumulées issues des études VLA1553-301, VLA1553-302 et VLA1553-101 | 45 |

## Annexe 1. Saisine de la DGS du 20 décembre 2024



Direction générale de  
la santé

CENTRE DE CRISES SANITAIRES  
USAR - CORRUS

Affaire suivie par : Dahlia Diab  
Tél. : 01.40.56.00.00  
Mél. : [dahlia.diab@sante.gouv.fr](mailto:dahlia.diab@sante.gouv.fr)

Nos réf. : D-24-020757

Paris, le 20/12/2024

Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Pr. Lionel COLLET  
Président de la Haute Autorité de  
santé

**Objet : Saisine en urgence de la Haute Autorité de santé relative à la vaccination contre le chikungunya sur l'île de La Réunion et Mayotte**

Le 28 juin 2024, l'Agence européenne du médicament (EMA) a accordé une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le vaccin vivant atténué IXCHIQ®, destiné à la prévention de la maladie du [chikungunya](#) chez les adultes de 18 ans et plus (hors femme enceinte et personnes immunodéprimées). Par ailleurs, la firme Bavarian Nordic a également déposé une demande d'AMM en procédure centralisée pour son candidat vaccin contre le chikungunya CHIKV VLP.

Depuis août 2024, Santé publique France (SpF) a comptabilisé plus de 50 cas confirmés et autochtones de chikungunya à La Réunion où une circulation semble s'être installée avec notamment l'existence de foyers épidémiques actifs. La situation actuelle témoigne d'une part d'une incidence en hausse au cours des dernières semaines et, d'autre part, d'une extension géographique malgré les actions de lutte antivectorielle systématiquement menées et renforcées.

Si le nombre de cas connus est encore limité à ce jour, le nombre de cas déclarés en décembre à la Réunion a doublé en comparaison au mois de novembre et une potentielle phase exponentielle fin janvier-février pourrait être observée avec un pic épidémique attendu courant avril-mai 2025 (cinétique habituelle des arboviroses sur l'île). Le risque de survenue d'une flambée épidémique du chikungunya est donc à considérer comme élevé à l'approche de l'été austral (saison des pluies, décembre à mai), les conditions climatiques étant favorables à la prolifération des moustiques vecteurs.

S'agissant de Mayotte, la situation exceptionnelle à la suite du passage du cyclone CHIDO et le risque d'importation du virus sur ce territoire, impliquent également une vigilance renforcée.

Aussi, dans ce contexte, je sollicite l'avis de la HAS en urgence sur la stratégie vaccinale à mettre en œuvre contre le chikungunya, avec le vaccin disposant déjà d'une AMM, IXCHIQ, dans le contexte actuel des territoires de la Réunion et de Mayotte et en tenant compte des données

Tél. 01 40 56 60 00  
14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères concernés. Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse [dgs-csp@sanite.gouv.fr](mailto:dgs-csp@sanite.gouv.fr) ou par voie postale. Pour en savoir plus : <https://sanite.gouv.fr/ministere/le/le/le/donnees-personnelles-et-cookies>

**disponibles à date**, dans un objectif de prévention de la survenue de formes graves dans les populations à risque. Je souhaiterais que vous précisiez les groupes de population à prioriser en prévention, en tenant compte du nombre de doses de vaccin IXCHIQ disponibles à court terme et mobilisables à moyen terme<sup>1</sup>, notamment en termes d'âge, de statut immunitaire et de pathologies sous-jacentes.

Je vous remercie de me faire part de votre avis au plus tard fin février 2025. Mes services restent à votre disposition pour préciser cette saisine en tant que de besoin.

Dans l'hypothèse d'un avis favorable de l'EMA à l'AMM de BAVARIAN, en février ou mars 2025, je sollicite l'avis de la HAS sur le recours à ce vaccin, en urgence au plus tard pour fin avril 2025, pour compléter l'arsenal vaccinal dans la prévention au CHIK dans le contexte d'urgence actuel de Mayotte et de l'île de La Réunion.

Dr Grégory EMERY



---

<sup>1</sup> A ce jour, le titulaire dispose d'un stock immédiat estimé à 10 000 doses, avec une susceptible montée en charge à 30 000 doses à court terme, et à 100 000 doses sous 6 à 9 semaines si contractualisation dans le cadre d'un commande ferme

## Annexe 2. Description des caractéristiques démographiques de l'étude de Yoon et al., 2015

Tableau 12: Caractéristiques démographiques de l'étude de séro-épidémiologie de Yoon et al. sur une cohorte prospective menée à Cebu City aux Philippines, de 2012 à 2013 (48)

|  |                         |
|--|-------------------------|
| Sujets enrôlés   | 1 007 (100)             |
| Sujets par protocole *   | 853 (84,7)              |
| <b>Âge : Sujets enrôlés / Sujets pp</b>                              |                         |
| 6 mois – 5 ans   | 203 (20,2) / 148 (17,4) |
| 6 – 15 ans   | 201 (20,0) / 184 (21,6) |
| 16 – 30 ans  | 200 (19,9) / 168 (19,7) |
| 31 – 50 ans  | 202 (20,1) / 170 (19,9) |
| > 50 ans   | 201 (20,0) / 183 (21,5) |
| Tous âges  | 1 007 (100) / 853 (100) |
| Sexe masculin à l'inscription  | 501 (49,8)              |
| <b>Nombre de personnes dans le ménage au moment de l'inscription</b> |                         |
| 1  | 16 (1,6)                |
| 2 – 3  | 206 (20,5)              |
| 4 – 6  | 528 (52,4)              |
| 7 – 10   | 235 (23,3)              |
| > 10   | 22 (2,2)                |
| <b>Nombre d'enfants dans le ménage au moment de l'inscription</b>    |                         |
| 0  | 179 (17,8)              |
| 1  | 224 (22,2)              |
| 2  | 228 (22,6)              |
| 3  | 183 (18,2)              |
| > 3  | 193 (19,2)              |

\* Sujets ayant terminé toutes les activités de l'étude à 12 mois, y compris l'inscription et les prélèvements sanguins à 12 mois.  
N = nombre de sujets.

### Annexe 3. Synthèse des données de tolérance cumulées issues des études VLA1553-301, VLA1553-302 et VLA1553-101

#### 1) Évènements indésirables sollicités

Tableau 13 : Evènements indésirables (EI) sollicités systémiques et au site d'injection survenus 10 à 14 jours après la vaccination dans les études VLA1553-101, -301 et -302

|   | IXCHIQ<br>(N = 3 610) | Placebo (VLA1553-301)<br>(N = 1 033) |
|---|-----------------------|--------------------------------------|
| <b>Tout EI sollicité, n (%)</b>                 | 1 940 (53,7)          | 331 (32,0)                           |
| <b>EI sollicités systémiques, n (%)</b>         | 1 843 (51,1)          | 278 (26,9)                           |
| Céphalée  | 1 154 (32,0)          | 151 (14,6)                           |
| Fatigue   | 1 063 (29,4)          | 130 (12,6)                           |
| Myalgie   | 855 (23,7)            | 76 (7,4)                             |
| Arthralgie                                      | 599 (16,6)            | 50 (4,8)                             |
| Fièvre  | 498 (13,8)            | 8 (0,8)                              |
| Nausée  | 411 (11,4)            | 58 (5,6)                             |
| Rash  | 85 (2,4)              | 5 (0,5)                              |
| Vomissements                                    | 73 (2,0)              | 10 (1,0)                             |
| <b>EI sollicités au site d'injection, n (%)</b> | 549 (15,2)            | 115 (11,1)                           |
| Sensibilité au toucher                          | 390 (10,8)            | 84 (8,1)                             |
| Douleur   | 219 (6,1)             | 38 (3,7)                             |
| Erythème/rougeur                                | 59 (1,6)              | 15 (1,5)                             |
| Induration                                      | 51 (1,4)              | 8 (0,8)                              |
| Gonflement                                      | 25 (0,7)              | 8 (0,8)                              |

Source : *Summary of clinical safety*, tableau 2.7.4.12 et *clinical overview*, tableau 2.5.5

Tableau 14 : Evènements indésirables (EI) sollicités systémiques et au site d'injection considérés comme reliés au traitement survenus 10 à 14 jours après la vaccination dans les études VLA1553-101, -301 et -302

|   | IXCHIQ<br>(N = 3 610) | Placebo (VLA1553-301)<br>(N = 1 033) |
|---|-----------------------|--------------------------------------|
| <b>Tout EI sollicité considéré comme relié au traitement, n (%)</b>           | 1 806 (50,0)          | 301 (29,1)                           |
| <b>EI sollicités systémiques considérés comme reliés au traitement, n (%)</b> | 1 697 (47,0)          | 244 (23,6)                           |
| Céphalée  | 1 032 (28,6)          | 128 (12,4)                           |
| Fatigue   | 975 (27,0)            | 116 (11,2)                           |
| Myalgie   | 795 (22,0)            | 70 (6,8)                             |
| Arthralgie  | 540 (15,0)            | 46 (4,5)                             |
| Fièvre  | 447 (12,4)            | 6 (0,6)                              |
| Nausée  | 358 (9,9)             | 51 (4,9)                             |
| Rash  | 64 (1,8)              | 3 (0,3)                              |

|  |            |            |
|--|------------|------------|
| Vomissements   | 54 (1,5)   | 8 (0,8)    |
| <b>EI sollicités locaux considérés comme reliés au traitement, n (%)</b> | 534 (14,8) | 114 (11,0) |
| Sensibilité au toucher   | 381 (10,6) | 83 (8,0)   |
| Douleur  | 213 (5,9)  | 37 (3,6)   |
| Erythème/rougeur   | 55 (1,5)   | 15 (1,5)   |
| Induration   | 50 (1,4)   | 8 (0,8)    |
| Gonflement   | 24 (0,7)   | 8 (0,8)    |

Source : *Summary of clinical safety*, tableau 2.7.4.13 et *clinical overview*, tableau 2.5.6

## 2) Evènements indésirables non sollicités

Tableau 15 : Évènements indésirables (EI) non sollicités (> 0,5 %) rapportés jusqu'à 6 mois après la vaccination dans les études VLA1553-101, -301 et -302

|                                 | <b>IXCHIQ<br/>(N = 3 610)</b> | <b>Placebo (VLA1553-301)<br/>(N = 1 033)</b> |
|---------------------------------|-------------------------------|--|
| <b>EI non sollicités, n (%)</b> | 1 140 (31,6)                  | 247 (23,9)                                   |
| Frissons                        | 74 (2,0)                      | 3 (0,3)                                      |
| Arthralgie                      | 71 (2,0)                      | 17 (1,6)                                     |
| COVID-19                        | 65 (1,8)                      | 22 (2,1)                                     |
| Neutropénie                     | 62 (1,7)                      | 1 (0,1)                                      |
| Céphalée                        | 61 (1,7)                      | 19 (1,8)                                     |
| Diarrhée                        | 56 (1,6)                      | 4 (0,4)                                      |
| Dorsalgie                       | 53 (1,5)                      | 7 (0,7)                                      |
| Leucopénie                      | 42 (1,2)                      | 0 (0,0)                                      |
| Lymphadénopathie                | 40 (1,1)                      | 2 (0,2)                                      |
| Infection des voies urinaires   | 35 (1,0)                      | 6 (0,6)                                      |
| Extrémités douloureuses         | 30 (0,8)                      | 8 (0,8)                                      |
| Sensation vertigineuse          | 27 (0,7)                      | 4 (0,4)                                      |
| Douleur oropharyngée            | 27 (0,7)                      | 5 (0,5)                                      |
| Myalgie                         | 25 (0,7)                      | 8 (0,8)                                      |
| Dépression                      | 23 (0,6)                      | 3 (0,3)                                      |
| Anémie                          | 21 (0,6)                      | 4 (0,4)                                      |
| Douleur                         | 21 (0,6)                      | 3 (0,3)                                      |
| Nausée                          | 20 (0,6)                      | 5 (0,5)                                      |
| Fatigue                         | 19 (0,5)                      | 9 (0,9)                                      |
| Cervicalgie                     | 19 (0,5)                      | 2 (0,2)                                      |
| Eruption cutanée                | 19 (0,5)                      | 7 (0,7)                                      |
| Fièvre                          | 18 (0,5)                      | 5 (0,5)                                      |

|   |          |         |
|---|----------|---------|
| Raideur musculosquelettique                   | 17 (0,5) | 5 (0,5) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 17 (0,5) | 7 (0,7) |

Source : *Summary of clinical safety*, tableau 2.7.4.14 et *clinical overview*, tableau 2.5.7

**Tableau 16 : Évènements indésirables (EI) non sollicités (> 0,5 %) considérés comme reliés au traitement et rapportés jusqu'à 6 mois après la vaccination dans les études VLA1553-101, -301 et -302**

|   | <b>IXCHIQ<br/>(N = 3 610)</b> | <b>Placebo (VLA1553-301)<br/>(N = 1 033)</b> |
|---|-------------------------------|--|
| <b>EI non sollicités considérés comme reliés au traitement, n (%)</b> | 420 (11,6)                    | 48 (4,6)                                     |
| <b>Frissons</b>   | 64 (1,8)                      | 2 (0,2)                                      |
| <b>Neutropénie</b>  | 59 (1,6)                      | 1 (0,1)                                      |
| <b>Leucopénie</b>   | 40 (1,1)                      | 0 (0,0)                                      |
| <b>Lymphadénopathie</b>   | 28 (0,8)                      | 0 (0,0)                                      |
| <b>Diarrhée</b>   | 26 (0,7)                      | 3 (0,3)                                      |
| <b>Dorsalgie</b>  | 23 (0,6)                      | 1 (0,1)                                      |
| <b>Arthralgie</b>   | 22 (0,6)                      | 5 (0,5)                                      |
| <b>Sensation vertigineuse</b>   | 19 (0,5)                      | 2 (0,2)                                      |

Source : *Summary of clinical safety*, tableau 2.7.4.15 et *clinical overview*, tableau 2.5.8

# Remerciements

---

La HAS tient à remercier les deux rapporteurs de cet avis, M. Olivier EPAULARD et M. Stéphane PAUL, (membres de la Commission Technique des Vaccinations), ainsi que les deux experts auditionnés dans le cadre de l'évaluation de ce vaccin, M. Paul-Henri CONSIGNY (Institut Pasteur) et M. Xavier DE LAMBALLERIE (CNR Arbovirus).

La HAS remercie également Mme Muriel VINCENT de Santé publique France, pour les données transmises concernant l'épidémie actuelle à La Réunion.

La HAS remercie M. Gérard COTELLON, directeur de l'ARS La Réunion et M. Xavier DEPARIS, directeur de la veille et de la sécurité sanitaires, santé et milieux de vie, et directeur de la coopération internationale et conseiller sanitaire de zone à l'ARS La Réunion, pour les données transmises concernant les épidémies passée et actuelle à La Réunion.

# Références bibliographiques

1. Santé publique France. Surveillance épidémiologique des arboviroses à La Réunion. Semaine 8 (17 au 23 février 2025). Saint-Maurice: SPF; 2025. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2025/chikungunya-et-dengue-a-la-reunion.-bulletin-du-25-fevrier-2025>
2. Santé publique France. Surveillance épidémiologique des arboviroses à La Réunion. Semaine 1 (30 décembre au 5 janvier 2025). Saint-Maurice: SPF; 2025. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2025/chikungunya-et-dengue-a-la-reunion.-bulletin-du-7-janvier-2025>
3. Agence régionale de santé La Réunion. Chikungunya : en raison de l'accélération de la diffusion de l'épidémie, le préfet déclenche le niveau 3 du plan ORSEC à La Réunion. Communiqué de presse, 13 janvier 2025. Saint-Denis: ARS La Réunion; 2025. <https://www.lareunion.ars.sante.fr/chikungunya-en-raison-de-lacceleration-de-la-diffusion-de-lepidemie-le-prefet-declenche-le-niveau-3>
4. Agence européenne des médicaments. IXCHIQ, poudre et solvant pour solution injectable. Vaccin contre le chikungunya (vivant). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: EMA; 2024. [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ixchicq-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ixchicq-epar-product-information_fr.pdf)
5. Vasconcelos de Lima Cavalcanti TY, Ribeiro Pereira M, Oliveira de Paula S, Freitas de Oliveira Franca R. A review on chikungunya virus epidemiology, pathogenesis and current vaccine development. *Viruses* 2022;14(5):969. <http://dx.doi.org/10.3390/v14050969>
6. Pinho de Almeida Di Maio Ferreirada FC, Szrajbman Vaz da Silva A, Recht J, Guaraldo L, Lopes Moreira ME, Machado de Siqueira A, *et al.* Vertical transmission of chikungunya virus: a systematic review. *PLoS ONE* 2021;16(4):e0249166. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0249166>
7. Thiberville SD, Moyen N, Dupuis-Maguiraga L, Nougairede A, Gould EA, Roques P, *et al.* Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res* 2013;99(3):345-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.009>
8. Rama K, de Roo AM, Louwsma T, Hofstra HS, Gurgel do Amaral GS, Vondeling GT, *et al.* Clinical outcomes of chikungunya: a systematic literature review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2024;18(6):e0012254. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0012254>
9. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgras O, Gentile G, *et al.* French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). *November 2014. Med Mal Infect* 2015;45(7):243-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2015.05.007>
10. Bonifay T, Lienne JF, Bagoée C, Santa F, Vesin G, Walter G, *et al.* Prevalence and risk factors of post chikungunya rheumatic musculoskeletal disorders: a prospective follow-up study in French Guiana. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37(11):2159-64. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-018-3353-0>
11. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzón SF, Hurtado-Zapata JS. Prevalence of post-chikungunya infection chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2016;68(12):1849-58. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22900>
12. Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, *et al.* Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol* 2010;184(10):5914-27. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0900255>
13. Yaseen HM, Simon F, Deparis X, Marimoutou C. Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:249. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-15-249>
14. Sissoko D, Malvy D, Giry C, Delmas G, Paquet C, Gabrie P, *et al.* Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005-2006. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102(8):780-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.02.018>
15. Flandes X, Hansen CA, Palani S, Abbas K, Bennett C, Caro WP, *et al.* Vaccine value profile for Chikungunya. *Vaccine* 2024;42(19 Suppl 1):S9-S24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.07.069>
16. Elsinga J, Grobusch MP, Tami A, Gerstenbluth I, Bailey A. Health-related impact on quality of life and coping strategies for chikungunya: a qualitative study in Curaçao. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(10):e0005987. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005987>
17. Silva MM, Kikuti M, Anjos RO, Portilho MM, Santos VC, Gonçalves TS, *et al.* Risk of chronic arthralgia and impact of pain on daily activities in a cohort of patients with chikungunya virus infection from Brazil. *Int J Infect Dis* 2021;105:608-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.003>
18. Institut de veille sanitaire, Couturier E, Guillemin F, Mura M, Leon L, Virion JM, *et al.* Evolution de la maladie et qualité de vie des patients ayant eu un diagnostic d'infection à chikungunya en France métropolitaine, 2005-2007. Saint-Maurice: InVS; 2012. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya/documents/rapport-synthese/evolution-de-la-maladie-et-qualite-de-vie-des-patients-ayant-eu-un-diagnostic-d-infection-a-chikungunya-en-france-metropolitaine-2005-2007>
19. Soumahoro MK, Gérardin P, Boëlle PY, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, *et al.* Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2009;4(11):e7800. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0007800>
20. da Costa VG, Saivish MV, Sinhorini PF, Nogueira ML, Rahal P. A meta-analysis of Chikungunya virus in neurological disorders. *Infect Dis Now* 2024;54(5):104938.

21. Cerqueira-Silva T, Pescarini JM, Cardim LL, Leyrat C, Whitaker H, Antunes de Brito CA, *et al.* Risk of death following chikungunya virus disease in the 100 Million Brazilian Cohort, 2015-18: a matched cohort study and self-controlled case series. *Lancet Infect Dis* 2024;24(5):504-13.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00739-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00739-9)
22. Direction générale de la santé, Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Instruction N° DGS/R11/2015/125 du 16 avril 2015 mettant à jour le guide relatif aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole. Paris: Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes; 2015.  
[https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Instruction\\_et\\_Guide\\_chik\\_dengue\\_16\\_avril\\_2015.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Instruction_et_Guide_chik_dengue_16_avril_2015.pdf)
23. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles, Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux. Chikungunya. Virus Chikungunya. Fiche Eficatt. Paris: INRS; 2016.  
[https://www.inrs.fr/dam/eficatt/FicheEficatt/EFICATT\\_Chikungunya-2.pdf](https://www.inrs.fr/dam/eficatt/FicheEficatt/EFICATT_Chikungunya-2.pdf)
24. Santé publique France. Surveillance épidémiologique des arboviroses à La Réunion. Semaine 3 (13 au 19 janvier 2025). Saint-Maurice: SPF; 2025.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2025/chikungunya-et-dengue-a-la-reunion.-bulletin-du-21-janvier-2025>
25. Santé publique France. Chikungunya [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya>
26. Nitatpattana N, Kanjanopas K, Yoksan S, Satimai W, Vongba N, Langdatsuan S, *et al.* Long-term persistence of Chikungunya virus neutralizing antibodies in human populations of North Eastern Thailand. *Virol J* 2014;11:183.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1743-422x-11-183>
27. Galatas B, Ly S, Duong V, Baisley K, Nguon K, Chan S, *et al.* Long-lasting immune protection and other epidemiological findings after chikungunya emergence in a Cambodian rural community, april 2012. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(1):e0004281.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004281>
28. Ravindran S, Lahon A. Tropism and immune response of chikungunya and zika viruses: an overview. *Cytokine* 2023;170:156327.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156327>
29. Flahault A, Aumont G, Boisson V, de Lamballerie X, Favier F, Fontenille D, *et al.* Chikungunya, La Réunion et Mayotte, 2005-2006 : une épidémie sans histoire ? *Santé Publique* 2007;19(Suppl 3):S165-95.
30. Dorléans F, Hoen B, Najioullah F, Herrmann-Storck C, Schepers KM, Abel S, *et al.* Outbreak of Chikungunya in the French Caribbean Islands of Martinique and Guadeloupe: findings from a Hospital-Based Surveillance System (2013-2015). *Am J Trop Med Hyg* 2018;98(6):1819-25.  
<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.16-0719>
31. Cire Antilles Guyane. Surveillance du chikungunya. Guyane. Bulletin périodique : semaines 2015-46 et 2015-47. Fort-de-France: Cire Antilles Guyane; 2015.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/guyane/documents/bulletin-regional/2015/situation-epidemiologique-du-chikungunya-en-guyane.-point-au-27-novembre-2015>
32. Aubry M, Teissier A, Roche C, Richard V, Yan AS, Zisou K, *et al.* Chikungunya outbreak, French Polynesia, 2014 [letter]. *Emerg Infect Dis* 2015;21(4):724-6.  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2104.141741>
33. Aubry M, Teissier A, Huart M, Merceron S, Vanhomwegen J, Mapotoeke M, *et al.* Seroprevalence of dengue and chikungunya virus antibodies, French Polynesia, 2014-2015. *Emerg Infect Dis* 2018;24(3):558-61.  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2403.171149>
34. Halstead SB. Reappearance of chikungunya, formerly called dengue, in the Americas. *Emerg Infect Dis* 2015;21(4):557-61.  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2104.141723>
35. Santé publique France. Surveillance épidémiologique des arboviroses à La Réunion. Semaine 6 (3 au 10 février 2025). Saint-Maurice: SPF; 2025.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2025/chikungunya-et-dengue-a-la-reunion.-bulletin-du-11-fevrier-2025>
36. Renault P, Balleydier E, d'Ortenzio E, Bâville M, Filleul L. Epidemiology of Chikungunya infection on Reunion Island, Mayotte, and neighboring countries. *Med Mal Infect* 2012;42(3):93-101.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2011.12.002>
37. Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, *et al.* A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(4):727-31.  
<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2007.77.727>
38. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, *et al.* Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* 2009;137(4):534-41.  
<http://dx.doi.org/10.1017/s0950268808001167>
39. d'Ortenzio E, Grandadam M, Balleydier E, Dehecq JS, Jaffar-Bandjee MC, Michault A, *et al.* Sporadic cases of chikungunya, Réunion Island, august 2009. *Euro Surveill* 2009;14(35):19324.
40. Sissoko D, Moendandze A, Malvy D, Giry C, Ezzedine K, Solet JL, *et al.* Seroprevalence and risk factors of chikungunya virus infection in Mayotte, Indian Ocean, 2005-2006: a population-based survey. *PLoS One* 2008;3(8):e3066.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003066>
41. Bacheré H, Froté O. Mayotte : recensement de la population du 30 juillet 2002. *Insee Première* 2003;(940).
42. Ortu G, Grard G, Parenton F, Ruello M, Paty MC, Durand GA, *et al.* Long lasting anti-IgG chikungunya seropositivity in the Mayotte population will not be enough to prevent future outbreaks: a seroprevalence study, 2019. *PLoS One* 2023;18(5):e0285879.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0285879>

43. Wressnigg N, Hochreiter R, Zoihs O, Fritzer A, Bézay N, Klingler A, *et al.* Single-shot live-attenuated chikungunya vaccine in healthy adults: a phase 1, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20(10):1193-203.

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30238-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30238-3)

44. Schneider M, Narciso-Abraham M, Hadl S, McMahon R, Toepfer S, Fuchs U, *et al.* Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10394):2138-47.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00641-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00641-4)

45. McMahon R, Toepfer S, Sattler N, Schneider M, Narciso-Abraham M, Hadl S, *et al.* Antibody persistence and safety of a live-attenuated chikungunya virus vaccine up to 2 years after single-dose administration in adults in the USA: a single-arm, multicentre, phase 3b study. *Lancet Infect Dis* 2024;24(12):1383-92.

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00357-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00357-8)

46. McMahon R, Fuchs U, Schneider M, Hadl S, Hochreiter R, Bitzer A, *et al.* A randomized, double-blinded Phase 3 study to demonstrate lot-to-lot consistency and to confirm immunogenicity and safety of the live-attenuated chikungunya virus vaccine candidate VLA1553 in healthy adults. *J Travel Med* 2024;31(2):taad156.

<http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taad156>

47. Roques P, Fritzer A, Dereuddre-Bosquet N, Wressnigg N, Hochreiter R, Bossevot L, *et al.* Effectiveness of CHIKV vaccine VLA1553 demonstrated by passive transfer of human sera. *JCI Insight* 2022;7(14):e160173.

<http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.160173>

48. Yoon IK, Alera MT, Lago CB, Tac-An IA, Villa D, Fernandez S, *et al.* High rate of subclinical chikungunya virus infection and association of neutralizing antibody with protection in a prospective cohort in the Philippines. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9(5):e0003764.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003764>

49. Yoon IK, Srikiatkachorn A, Alera MT, Fernandez S, Cummings DA, Salje H. Pre-existing chikungunya virus neutralizing antibodies correlate with risk of symptomatic infection and subclinical seroconversion in a Philippine cohort. *Int J Infect Dis* 2020;95:167-73.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.073>

50. Maurer G, Buerger V, Larcher-Senn J, Erlsbacher F, Dubischar K, Eder-Lingelbach S, *et al.* Pooled safety evaluation for a new single-shot live-attenuated chikungunya vaccine. *J Travel Med* 2024;31(8):taae133.

<http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taae133>

51. Buerger V, Hadl S, Schneider M, Schaden M, Hochreiter R, Bitzer A, *et al.* Safety and immunogenicity of

a live-attenuated chikungunya virus vaccine in endemic areas of Brazil: interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial in adolescents. *Lancet Infect Dis* 2025;25(1):114-25.

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00458-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00458-4)

52. European Medicines Agency. Risk Management Plan for IXCHIQ (Chikungunya vaccine, live). London: EMA; 2024.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ixchIQ-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ixchIQ-epar-risk-management-plan_en.pdf)

53. Lum FM, Couderc T, Chia BS, Ong RY, Her Z, Chow A, *et al.* Antibody-mediated enhancement aggravates chikungunya virus infection and disease severity. *Sci Rep* 2018;8:1860.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-20305-4>

54. Hallengård D, Lum FM, Kümmerer BM, Lulla A, Lulla V, García-Arriaza J, *et al.* Prime-boost immunization strategies against Chikungunya virus. *J Virol* 2014;88(22):13333-43.

<http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01926-14>

55. Kulkarni R. Antibody-dependent enhancement of viral infections. Dans: Bramhachari PV, ed. Dynamics of immune activation in viral diseases. Singapore: Springer; 2020. p. 9-41.

[https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-981-15-1045-8\\_2.pdf](https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-981-15-1045-8_2.pdf)

56. Sloof AC, Boer M, Vondeling GT, de Roo AM, Jaramillo JC, Postma MJ. Strategic vaccination responses to Chikungunya outbreaks in Rome: insights from a dynamic transmission model. *PLoS Negl Trop Dis* 2024;18(12):e0012713.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0012713>

57. U.S. Food and Drug Administration. Accelerated BLA approval, november 9, 2023. Silver Spring: FDA; 2023.

<https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/November-9-2023-Approval-Letter-IXCHIQ.pdf>

58. Health Canada. IXCHIQ Chikungunya Vaccine, live, attenuated. Powder for solution for intramuscular injection. Product monograph. Ottawa: Health Canada; 2024.

<https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/dhpp/resource/103787>

59. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. IXCHIQ powder and solvent for solution for injection. Chikungunya vaccine (live). London: MHRA; 2025.

<https://www.gov.uk/government/news/ixchIQ-vaccine-approved-to-protect-adults-against-chikungunya>

60. Centers for Disease Control and Prevention. Chikungunya vaccine information for healthcare providers [En ligne]. Atlanta: CDC; 2025.

<https://www.cdc.gov/chikungunya/hcp/vaccine/index.html>

# Abréviations et acronymes

---

|              |  |
|--------------|--|
| ACIP         | Advisory Committee Immunization Practices                  |
| AMM          | Autorisation de Mise sur le Marché                         |
| ARN          | Acide RiboNucléique  |
| ARS          | Agence Régionale de Santé                                  |
| CDC          | Control Disease Center                                     |
| CHIKV        | Virus du Chikungunya                                       |
| DASS         | Direction des Affaires Sanitaires et Sociales              |
| DGS          | Direction Générale de la Santé                             |
| DICT50       | Dose Infectieuse pour 50% de la Culture cellulaire         |
| DO           | Déclaration Obligatoire                                    |
| ECSA         | Lignée de Chikungunya d'Afrique de l'Est et du Sud         |
| EFS          | Etablissement Français du Sang                             |
| EI           | Effet Indésirable  |
| eIMM         | Population immunogénicité des sujets âgés                  |
| ELISA        | Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay                         |
| EMA          | European Medecine Agency                                   |
| ET           | Ecart-Type   |
| FDA          | Food and Drug Administration                               |
| HS           | Titre élevé  |
| IC           | Intervalle de Confiance                                    |
| IgG          | Immunoglobuline G  |
| IgM          | Immunoglobine M  |
| IMM          | Population immunogénicité                                  |
| IOL          | Lignée de Chikungunya de l'Océan Indien                    |
| LS           | Titre faible   |
| $\mu$ NT50   | Test de micro-neutralisation                               |
| $\mu$ PRNT50 | Titre d'anticorps neutralisant                             |
| MGT          | Moyenne Géométriques des Titres                            |
| MHS          | Titre moyennement élevé                                    |
| MS           | Titre moyen  |
| OR           | Odds-Ratio   |
| ORSEC        | Organisation de la Réponse de Sécurité Civile              |
| PCR          | Polymerase Chain Reaction                                  |
| PP           | Per protocol   |
| RR           | Risque Relatif   |
| SA           | Semaine d'aménorrhée                                       |
| SEIR         | Sensible, Exposé, Infecté, Rétabli                         |
| SIADH        | Syndrome inapproprié de sécrétion d'hormone antidiurétique |
| SpF          | Santé publique France                                      |

|     |   |
|-----|---|
| UE  | Union Européenne                              |
| ULS | Titre ultra faible                            |
| UVE | Unité des Virus Emergents                     |
| WA  | Lignée de Chikungunya de l'Afrique de l'Ouest |

