

**ENQUÊTE VACCINS CONTRE LE CHIKUNGUNYA
SYNTHESE PERIODIQUE IXCHIQ - n°2 du 13/06/2025**

Centre régional de pharmacovigilance Paris-HEGP

Relecteur :

Centre régional de pharmacovigilance de Grenoble

Analyse depuis le début de l'utilisation d'IXCHIQ jusqu'au 02/06/2025.

1/ Objectif de l'enquête :

Surveiller le profil de sécurité d'emploi des vaccins contre le virus du chikungunya (CHIKV).

1.1/ Vaccin IXCHIQ :

Le vaccin IXCHIQ (VLA1553) est un vaccin vivant atténué monovalent développé par le laboratoire franco-autrichien Valneva. Il s'agit d'un virus du chikungunya atténué contenant une version de la protéine nsp3 (non-structural polyprotein 3) déplétée de 61 acides aminés – protéine impliquée dans la formation du complexe réplicase, responsable de la réplication virale. Cette protéine a été isolée de la souche LR2006 OPY1 du CHIKV (génotype ECSA/IOL) lors de l'épidémie à la Réunion entre 2005 et 2006. La modification de la protéine nsp3 par génie génétique permet d'atténuer le pouvoir réplcatif du virus tout en induisant une réponse immunitaire protectrice chez le patient (seuil de séropositivité fixé à 150 µPRNT50 - titres d'anticorps neutralisants anti-CHIKV).

Le vaccin IXCHIQ a obtenu une AMM européenne centralisée 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'indication a été étendue le 27 février 2025 aux personnes âgées de 12 ans et plus. Son administration se fait en une dose unique (0,5 mL) par voie intramusculaire.

S'agissant d'un vaccin vivant atténué, IXCHIQ est contre-indiqué chez les personnes immunodéficientes ou immunodéprimées. La vaccination avec IXCHIQ est déconseillée chez les femmes enceintes ou allaitantes du fait du manque de données suffisantes.

Plan de Gestion des Risques :

Important Identified Risks	Chikungunya-like adverse reactions
Important Potential Risks	Vaccine-associated arthritis
	Cardiac events
	Safety in pregnant or breastfeeding women
Missing Information	Safety in patients with autoimmune or inflammatory disorders
	Safety in frail patients with acute or progressive, unstable or uncontrolled clinical conditions, e.g. cardiovascular, respiratory, neurologic, psychiatric, or rheumatologic conditions
	Long-term safety
	Co-administration with other vaccines

Les données analysées sont les cas de Pharmacovigilance issus de la base nationale de pharmacovigilance et transmis par le laboratoire Valneva, données réglementaires (monographie, EPAR, plan de gestion des risques), les données présentées le 16/04/2025 par le CDC américain sur le suivi d'IXCHIQ chez le voyageur, analyse de la littérature médicale (PubMed), interrogation de la base VigilYZe de pharmacovigilance de l'OMS.

1.2/ Contexte :

L'enquête de pharmacovigilance a été confiée au CRPV de Paris HEGP avec comme relecteur le CRPV de Grenoble. Le CRPV en charge de la Pharmacovigilance à La Réunion est le CRPV de Bordeaux.

23/08/2024 : circulation du CHIKV sur l'Ile de la Réunion. (Source Santé Publique France: [Chikungunya à La Réunion : une épidémie toujours en cours qui nécessite la vigilance de tous | Santé publique France](#))

13/01/2025 : le territoire est en situation épidémique.

05/03/2025 : Avis de l'HAS sur l'utilisation du vaccin IXCHIQ dans le contexte épidémique de Chikungunya dans les territoires de la Réunion et de Mayotte (validé le 27/02/2025) : recommandation d'utiliser le vaccin IXCHIQ en priorisant dans un premier temps la Réunion et les personnes à risque de formes graves n'ayant jamais contracté l'infection Chikungunya, c'est-à-dire : les personnes de 65 ans et plus, notamment celles avec des comorbidités (hypertension artérielle, diabète, maladies cardiovasculaires, respiratoires, rénales, hépatiques et neurovasculaires), puis les personnes âgées de 18 à 64 ans avec comorbidités, ainsi que les professionnels de lutte antivectorielle. (lien : [Haute Autorité de Santé - Épidémie de chikungunya : utilisation du vaccin IXCHIQ à La Réunion et à Mayotte](#))

07/04/2025 : Début officiel de la campagne de vaccination sur le territoire de la Réunion.

16/04/2025 : Transmission par l'ANSM au CRPV de l'HEGP de la présentation de l'analyse des 6 cas d'effets indésirables graves neurologiques et cardiaques recensés par le Centers for Disease Control aux Etats-Unis

23/04/2025 : Deux cas graves déclarés au CRPV de Bordeaux transmis par email ().

24/04/2025 : Premier avis du CRPV HEGP sur ces deux premiers cas graves transmis à l'ANSM

25/04/2025 :

Cas marquants transmis par le CRPV de Bordeaux () chez des patients ≥ 65 ans

Premier avis du Pr , neurologue, sur les cas Nord-américains et Français.

26/04/2025 : Communiqué de presse du Ministère de la Santé et de l'accès aux soins annonçant le retrait de personnes âgées de 65 ans et plus de la campagne de vaccination contre le Chikungunya avec le vaccin IXCHIQ à la Réunion et à Mayotte à la suite de la survenue de 3 cas d'effets indésirables graves. La vaccination reste ouverte pour les personnes âgées de 18 à 64 ans présentant des comorbidités

06/05/2025 : Cas marquant transmis par le CRPV de Tours ()

07/05/2025 : Déclenchement par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) d'un arbitrage selon l'Article 20 visant à analyser l'ensemble des données disponibles afin de réévaluer la balance bénéfice/risque du vaccin IXCHIQ. Dans l'attente de cette analyse, le vaccin IXCHIQ est contre-indiqué chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

13/05/2025 : Cas marquants transmis par le CRPV de Bordeaux ()

15/05/2025 : Cas marquants transmis par le CRPV de Caen () et transmission par le CRPV HEGP à l'ANSM du premier rapport intermédiaire dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance

<i>Moyenne (± Déviation Standard)</i>	73,7 (± 13,0)		
<i>Médiane</i>	76,5		
<i>Min-Max</i>	45-89		
<i>Non précisé</i>	0		
<i>Age ≥ 65 ans</i>	14 (78)		
Sexe			
<i>Féminin</i>	6 (33)		
<i>Masculin</i>	12 (67)		
<i>Non précisé</i>	0		
Critères de gravité (le plus grave)			
☐ Décès	3 (17)		
☐ Mise en jeu du pronostic vital	0		
☐ Incapacité			
☐ Hospitalisation	9 (50)		
☐ Autre situation médicale grave	6 (33)		
Évolution			
☐ Rétabli	6		
☐ En cours de rétablissement	2		
☐ Rétabli avec séquelles	0		
☐ Non rétabli	7		
☐ Décès	3		
☐ Inconnu			

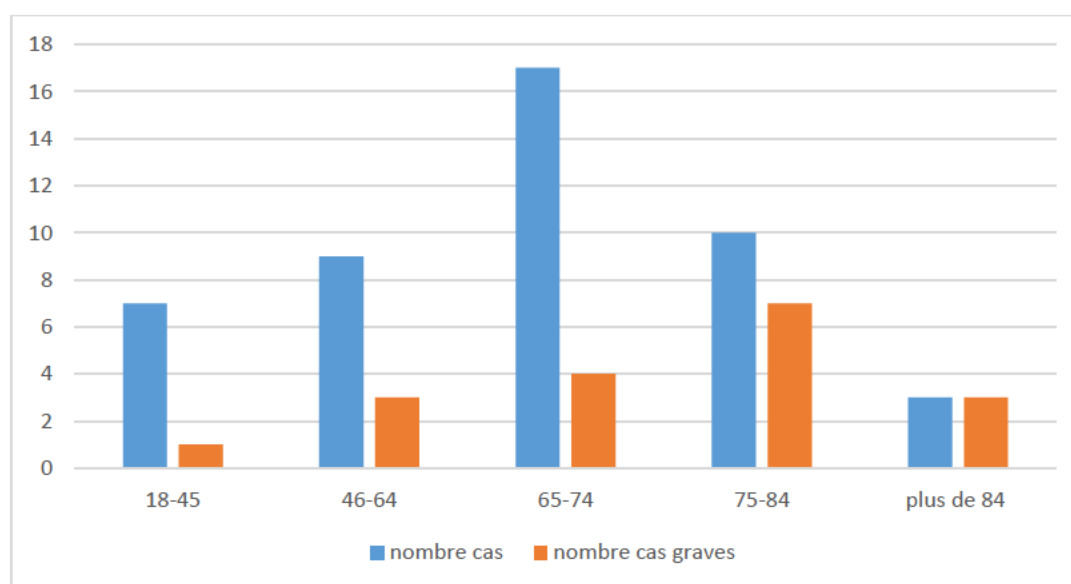


Figure 1 : Répartition de l'ensemble des cas et des cas graves par tranches d'âge (ans)

Les données de sécurité d'emploi disponibles dans l'EPAR portent sur 3610 patients au total. Les sujets exposés lors des essais cliniques comprenaient 46,8% d'hommes et 53,2% de femmes, avec un IMC médian de 29 kg/m² et un âge moyen de 43,3 ans (médiane 42 ans). Les sujets étaient répartis comme suit selon l'âge :

- 2084 (57,7%) dans la tranche d'âges 18-45 ans,
- 1180 (32,7%) dans la tranche d'âges 46-64 ans,
- 287 (8,0%) dans la tranche d'âges 65-74 ans,
- 54 (1,5%) dans la tranche d'âges 75-84 ans,
- Et 5 (0,1%) pour la tranche d'âges ≥ 85 ans.

Tableau 2. Contexte de Vaccination contre le Chikungunya

CAS	Vaccination en métropole <i>*dont un aménagement sur l'île n (%)</i>	Vaccination en zone endémique ou épidémique sur l'île de la Réunion ou en Martinique n (%)	TOTAL n (%)
TOTAL	11 (23%)	36 (77%)	47
GRAVES	4 (36%)	14 (39%)	18
Avec comorbidités	2 (50%)	12 (86%)	14 (78%)
< 65 ans	2	2	4
Avec comorbidités	1	2	3
≥ 65 ans	2	12 (86%)	14 (78%)
Avec comorbidités	1	10	8
NON GRAVES	7 (64%)	22 (61%)	29
Avec comorbidités	2 (29%)	8 (36%)	10 (34%)
< 65 ans	4	8	12
Avec comorbidités	1	1	2
≥ 65 ans	2	14 (64%)	16
Avec comorbidités	1	7	8
Age inconnu	1*	0	1
Avec comorbidités	0	0	0

Tableau 3. Description des comorbidités

	Age < 65 ans	Age ≥ 65 ans
Nombre de cas	16 + 1 non précisé	30
Dates de vaccination		
< 07/04/2025	6	3
du 07/04/2025 au 26/04/2025	11	27
>26/04/2025	Aucun	Aucun
IMC ≥ 30 kg/m ²	1	2
Antécédents	0 à 4/patient	0 à 21/patient
Aucun	3	7
Comorbidités		
Cardiovasculaires		
Hypertension artérielle	0	13
Cardiopathie ischémique		6
Cardiopathie valvulaire	1	1
Cardiopathie congénitale		
Insuffisance cardiaque		
AVC/AIT		1
AOMI		
Trouble du rythme		3
Autres	3	
Insuffisance rénale chronique		1
Diabète	1	6
Respiratoire		
Asthme	1	2

BPCO	1	3
SAS		5
Emphysème		1
Neurologiques		
Migraine	2	
Névrалgie		1
Parkinson		1
Démence		1
Rhumatologiques		
Gonarthrose		1
Bursite		1
Goutte		2
<i>Sd Fiessinger-Leroy-Reiter</i>		1
Spondylarthrite ankylosante		1
Lombosciatique		1
Syndrome de type lupique		1
Ostéonécrose		1
Cervicalgie		1
Oncologiques		
Gliome	1	
Prostate	1	
Thymome	1	
Sein	1	

A noter que les antécédents suivants sont retrouvés pour des patients, mais ne font pas partie des facteurs de risque de gravité du Chikungunya : infection Covid-19, ulcère gastroduodénal, nodule thyroïdien, hypercholestérolémie, cataracte, presbycusie, côlon irritable, tumeur bénigne du pancréas malformation artério-veineuse, hypogammopathie monoclonale, canal lombaire étroit, vertiges positionnels paroxystiques bénins, mutation du facteur II, embolie pulmonaire, hypertrophie bénigne de la prostate, hypersensibilité, glaucome, syndrome de type lupus.

3/ Données d'exposition au 13/05/2025 à la Réunion selon les réponses du laboratoire Valneva à l'EMA

On observe une inversion des tranches d'âge exposées en France par rapport au territoire Nord-Américain avec en France et l'Ile de la Réunion 83% des doses administrées chez le sujet de 65+ tandis qu'en Amérique du Nord cette tranche d'âge représente 23%.

Le nombre de doses distribuées et estimées administrées en France Hexagonale serait donc similaire à celui des doses sur l'Ile de la Réunion : il paraît nécessaire de confirmer ces chiffres car cela ne correspond pas à la répartition des cas de pharmacovigilance rapportés en France.

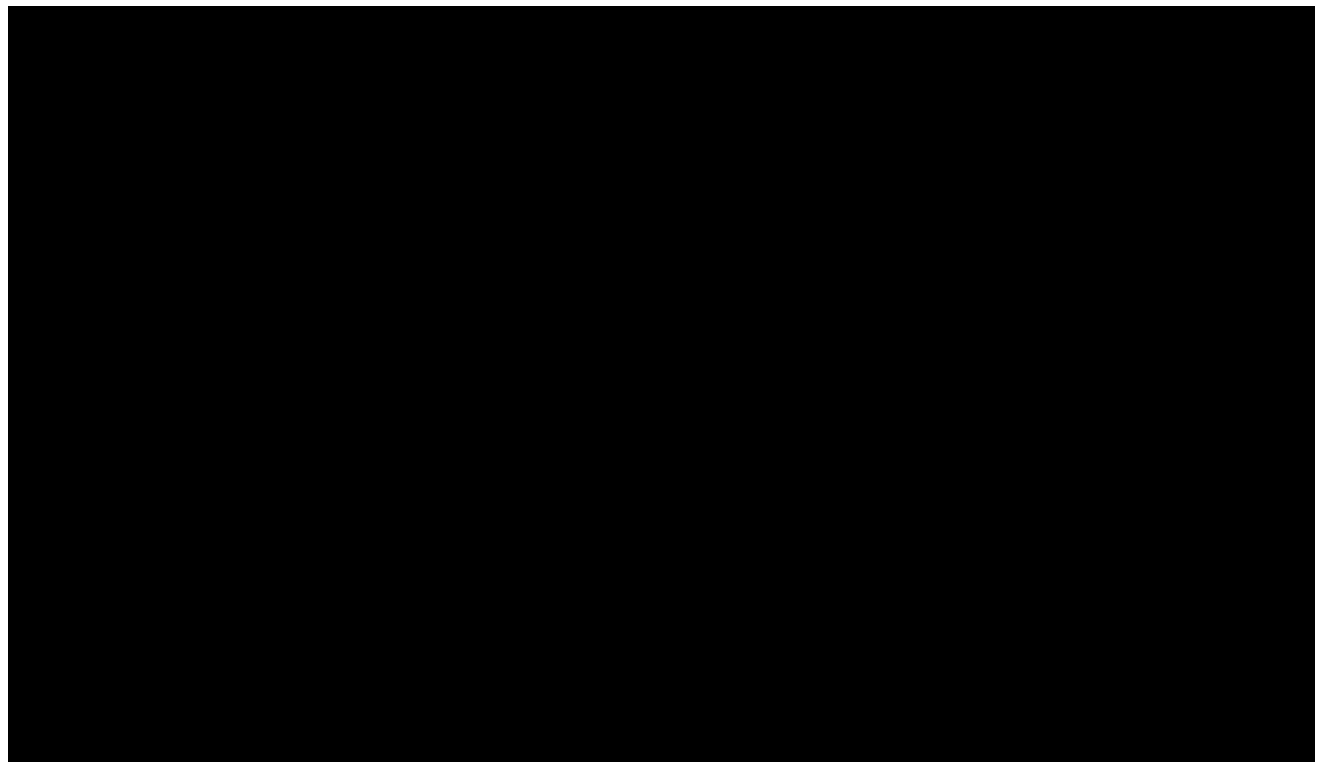


Figure 2. Données d'exposition au 13/05/2025 transmises par les laboratoires Valneva

4/ Données de surveillance de l'infection Chikungunya à La Réunion au 4 juin 2025 (source Santé Publique France)

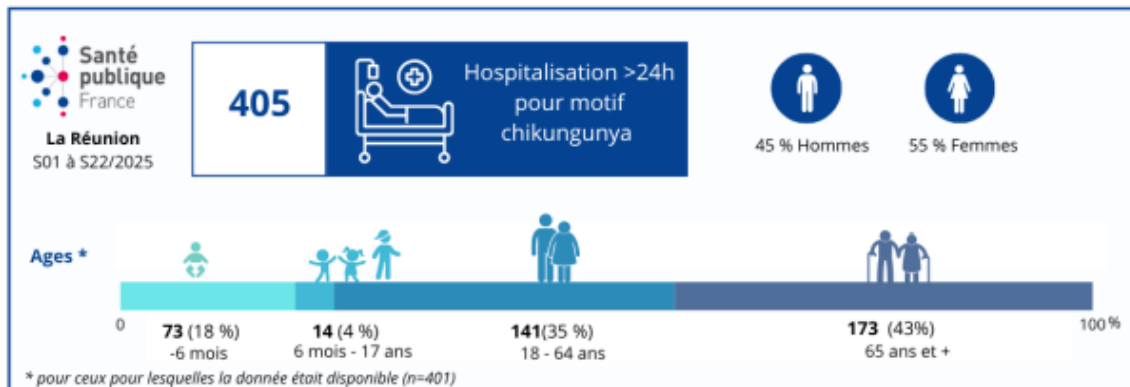
Tableau 4. Données de surveillance de l'infection Chikungunya à la Réunion

195800 consultations pour Chikungunya au 04/06/2025	Estimations / 100 000 patients infectés [IC95%]
Passage au SAU n = 2804	1432 [1379-1485]
Taux d'hospitalisation plus de 24 heures n= 405	206 [187-227]
Taux d'hospitalisation > 65 ans n= 173	88 [75-102]
Formes graves n= 74	38 [29-46]
Formes graves > 65 ans n = 42	21 [15-28]
Décès 20 confirmés (15 directs, 5 indirects) (+ 37 cas en cours d'évaluation)	10 [6-15] (29 [22-37])

Les facteurs de risque de formes sévères d'infection par le Chikungunya à l'origine d'une hospitalisation de plus de 24 heures sont :

- L'obésité,
- L'insuffisance rénale chronique,
- Le diabète de type 2,
- Les âges extrêmes < 6 mois et > 65 ans,
- La grossesse.

Les cas graves touchent majoritairement les > 65 ans et les moins de 3 mois.



Source : signalement volontaire par les praticiens hospitaliers, données mises à jour le 20/05/2025 Exploitation : SpF Réunion



Source : signalement par les praticiens hospitaliers, données mises à jour le 02/06/2025 - Exploitation : SpF Réunion

Selon le rapport de l'HAS du 27/02/2025 : « Dans de rares 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 traduisent 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 maux de tête (hypotension, dysautonomie).

Les formes atypiques peuvent d'emblée être graves avec des complications neurologiques (méningoencéphalites), musculaires (rhabdomyolyse), cardiovasculaires (myocardite), dermatologiques (dermatoses bulleuses), hépatiques (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). La mortalité liée au CHIKV 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. .../... Concernant les causes spécifiques de décès chez les personnes infectées au CHIKV, 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.”

A mettre en perspective avec les données de l'épidémie de 2006 : 266 000 infections symptomatiques, dont 123 cas de formes graves émergentes hospitalisées pour Chikungunya, confirmée par PCR et avec une atteinte d'organe autre qu'articulaire et nécessité de maintien d'au moins une fonction vitale, dont 53% étaient âgés de plus de 65 ans et au total 43 patients sont décédés.

Tableau 5. Données de Santé Publique France de surveillance de l'infection Chikungunya à la Réunion en 2006

Données 2006 Pour 100 000 patients [IC95%]	266 000 infections
Formes graves n= 123	46 [38-54]
Formes graves> 65 ans n = 65	24 [18-30]
Décès n= 43	16 [11-21]

5 / Analyse qualitative du CRPV rapporteur et des experts pour les cas identifiés comme des signaux potentiels durant la période :

5.1 / Cas marquants transmis par le réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance :

Six cas marquants ont été transmis depuis le début de l'utilisation de IXCHIQ jusqu'au 02/06/2005. Les cas sont présentés, puis leur analyse évolutive par le CRPV rapporteur et le cas échéant par les experts, puis une analyse des données disponibles dans la littérature médicale voire dans la base de pharmacovigilance de l'OMS (VigiLyze).

5.1.1 / Le 25/04/2025 : transmission de 3 cas graves par le CRPV de Bordeaux (numéros [REDACTED]). Patients tous vaccinés à la Réunion.

Cas [REDACTED] : patient âgé de [REDACTED] ans, avec comorbidités ([REDACTED]). Stable sur le plan cardiovasculaire, diabète et asthme. Sans trouble cognitif connu

Séquence :

Vaccin à J0

J2-J3 Fièvre, altération de l'état général

J4 Consultation du médecin traitant qui prescrit du paracétamol

J5 Malaise et chute, station prolongée au sol et confusion fébrile à [REDACTED]°C

J6 admission aux urgences Fièvre [REDACTED]°C, CRP > [REDACTED] mg/L, développement d'une insuffisance rénale aiguë, Scanner TAP : pas de foyer infectieux

J7 troubles de la conscience, instabilité hémodynamique lors des pics fébriles, introduction Tazocilline/Amikacine

J8 PCR Chikungunya sang positive, souche vaccinale vaccinale (RTPCR par technique de séquençage NGS d'Oxford Nanopore Technologies (ONT) sur MinION avec le protocole ARTIC,

Introduction cefotaxime pour suspicion infection urinaire

J9 Fièvre 38.5°C, confusion et encéphalopathie avec 38.5°C, hypotension à 90/60 mmHg
 Dégradation neurologique : déficit de l'oculomotricité, respiration ample un peu saccadée, quelques fasciculations, pas de signe méningé, pas de déficit sensitivo-moteur
 IRMc : pas d'AVC, ni d'encéphalite
 Dégradation rénale oligurie, IRA (DFG 15 mL/min), Cytolyse et cholestase hépatique, CRP à 10 mg/L
 Ponction lombaire (PL) : eau de roche à prédominance lymphocytaire, absence de germe au direct et en culture. Tableau clinique avec confusion fébrile et résultat PL en faveur d'une encéphalite virale.
 J10 aggravation neurologique et rénale, désorientation temporo-spatiale (DTS), Glasgow 9, fluctuant entre 8 et 10, introduction de levetiracétam
 2^{ème} PL : Cytologie : aspect limpide, cytologie Hématies 100/mm³ (VN < 100), Leucocytes 100/mm³ (VN < 100) absence de germe à l'examen direct et en culture
 Biochimie : aspect hématique, présence sang dans le LCR ++, Protéine 100 mg/L (VN 150-400), Glucose 1.5 mmol/L (VN 2.2-3.9), Lactates 10 mmol/L (VN 1.1-2.4) Chlore 110 mmol/L (VN 118-132). Absence de germe à l'examen direct et en culture. PCR LCR chikungunya positive avec souche en faveur d'une souche vaccinale (RT-PCR par technique de séquençage NGS d'Oxford Nanopore Technologies (ONT) sur MinION avec le protocole ARTIC).
 PCR LCR Dengue, Méningocoque/pneumo/Haemophilus influenzae, Entérovirus, Paréchovirus, Leptospiries, HSV/VZV : négatives
 Sérologies sanguines Syphilis, Hépatite B, Hépatite C, VIH : négatives
 Encéphalopathie urémique ou toxique (bétalactamines) écartée.
 J11 : sérologie Chikungunya positive IgM, négative IgG, index IgM antigène+/antigène- : 1.5 (> 0.5 positif), index IgG 0.1 (< 0.5 négatif)
 Epuration extra-rénale (EER), avec amélioration neurologique partielle
 J14 : dégradation neurologique, encombrement respiratoire, sédation, Décès
Au total, tableau évocateur d'une encéphalite à chikungunya avec virémie à souche vaccinale. Décès sur altération de l'état général, insuffisance rénale aiguë, dégradation neurologique et respiratoire.

Cas 1 : patient âgé de 65 ans, avec comorbidités (hypertension artérielle, diabète sucré, maladie coronarienne, insuffisance rénale chronique, maladie pulmonaire obstructive chronique, arthrose, ostéoporose, maladie hépatique chronique, maladie rénale chronique, maladie cardiaque, maladie vasculaire, maladie neurologique, maladie psychiatrique, maladie infectieuse, maladie auto-immune, maladie génétique, maladie métabolique, maladie endocrinienne, maladie immunitaire, maladie oncologique, maladie hémato-oncologique, maladie hématologique, maladie infectieuse, maladie parasitaire, maladie fongique, maladie bactérienne, maladie virale, maladie prionneuse, maladie neurodegenerative, maladie neuro-musculaire, maladie neuro-vasculaire, maladie neuro-immunitaire, maladie neuro-endocrinienne, maladie neuro-métabolique, maladie neuro-génétique, maladie neuro-psychiatrique, maladie neuro-psychologique, maladie neuro-linguistique, maladie neuro-cognitive, maladie neuro-comportementale, maladie neuro-éducative, maladie neuro-artistique, maladie neuro-sportive, maladie neuro-religieuse, maladie neuro-spirituelle, maladie neuro-philosophique, maladie neuro-littéraire, maladie neuro-musicale, maladie neuro-théâtrale, maladie neuro-cinéma, maladie neuro-télévisuelle, maladie neuro-jeux, maladie neuro-internet, maladie neuro-mobilité, maladie neuro-robotique, maladie neuro-bioéthique, maladie neuro-nanotechnologie, maladie neuro-nanomédecine, maladie neuro-nanobioscience, maladie neuro-nanobiotechnologie, maladie neuro-nanoinformatique, maladie neuro-nanomatériau, maladie neuro-nanotextile, maladie neuro-nanocellulose, maladie neuro-nanoparticule, maladie neuro-nanopoudre, maladie neuro-nanofibre, maladie neuro-nanofil, maladie neuro-nanocable, maladie neuro-nanocapteur, maladie neuro-nanodétecteur, maladie neuro-nanotransducteur, maladie neuro-nanogénérateur, maladie neuro-nanostockage, maladie neuro-nanotransmission, maladie neuro-nanocommunication, maladie neuro-nanoréseau, maladie neuro-nanocloud, maladie neuro-nanodata, maladie neuro-nanosecure, maladie neuro-nanoprivacy, maladie neuro-nanoequality, maladie neuro-nanofreedom, maladie neuro-nanodignity, maladie neuro-nanohumanity, maladie neuro-nanopace, maladie neuro-nanofuture, maladie neuro-nanohope, maladie neuro-nanofaith, maladie neuro-nanobelief, maladie neuro-nanowisdom, maladie neuro-nanoknowledge, maladie neuro-nanotransformation, maladie neuro-nanorevolution, maladie neuro-nanoprogress, maladie neuro-nanoinnovation, maladie neuro-nanocreation, maladie neuro-nanodiscovery, maladie neuro-nanoinvention, maladie neuro-nanobreakthrough, maladie neuro-nanorevolution, maladie neuro-nanoprogress, maladie neuro-nanoinnovation, maladie neuro-nanocreation, maladie neuro-nanodiscovery, maladie neuro-nanoinvention, maladie neuro-nanobreakthrough).

Séquence :

Vaccin à J0

J2 Fièvre à 38.5°C, arthralgies distales, anorexie et asthénie

J7 DTS et Tremblements

J9 passage au SAU pour fièvre 39.9°C, DTS, tremblements sans syndrome méningé, HTA, hyperglycémie à 15 mmol/L, ECBU avec hématurie à 100/mm³, stérile, hémocultures négatives, CRP à 10 mg/L, lymphopénie à 1000 G/L, thrombopénie à 100 G/L, DFG à 15 mL/min versus 15 mL/min de base, RAU avec pose de sonde urinaire.

J10 hospitalisation score de Glasgow à 9 (15), DTS, discours peu intelligible, pas de déficit moteur, pas d'anomalie des paires crâniennes, pas de syndrome méningé évident, présence de tremblements. IRMc : Absence de processus ischémique, hémorragique, expansif ou inflammatoire décelé. Pas de signe IRM d'encéphalite.

EEG compatible avec une encéphalopathie modérée.

PCR Chikungunya sang positive à la souche vaccinale (RT PCR par technique de séquençage NGS d'Oxford Nanopore Technologies (ONT) sur MinION avec le protocole ARTIC (mise en évidence délétion gène nsp3, plasma profondeur 100 et couverture 100%))

PCR Dengue et Leptospire négatives.

Sérologie sanguine chikungunya : index IgM antigène+/antigène- = 1.5 (1.5) et index IgG antigène+/antigène- = 0.1 (0.1)

Sérologies virales VHB, VHC, VIH, syphilis négatives.

Ionogramme dans la norme à l'admission. Vitamines B9 et B12 normales. TSH et PTH normales.

J15 stable, légère amélioration neurologique, reste désorienté, apathique. Hypernatrémie à 150 mmol/L non présente à l'admission. DFG stable à 15 mL/min

J16 : IRMc de contrôle : sans anomalie ; EEG : tracé témoignant d'une encéphalopathie sans orientation étiologique.

J17 : PL avec ■ éléments et une protéinorachie à ■ g/L ; stérile, RT-PCR Chikungunya sur LCR : négative, mais la PCR sang est également négative. Sérologie Chikungunya LCR/ Sang : IgM ■ UI/mL versus ■ et IgG ■ UI/mL versus ■. PCR Multiplex virus respiratoires négative.

J24 : amélioration avec persistance de la désorientation. Au total tableau d'encéphalopathie fébrile post-vaccinale sur des arguments cliniques, électrophysiologiques et biologiques.

J34 : bonne orientation temporo-spatiale

J36 sortie d'hospitalisation

Avis CRPV HEGP sur ces deux cas, en date du 24/04/2025

Ces deux cas français, incluant une suspicion d'encéphalite post-vaccinale d'évolution fatale, viennent renforcer le signal sur les effets indésirables neurologiques graves détecté aux Etats-Unis dans la population âgée de 65 ans et plus avec des comorbidités. Ces cas présentent des similitudes avec les cas décrits aux USA : patients âgés, avec comorbidités, délais de survenue des premiers symptômes rapides (dans les 5 jours post vaccination) et signes cliniques d'encéphalopathie.

On rappelle que dans les essais cliniques environ 11% des sujets inclus avaient 65 ans et plus (et moins de 2% avaient 75 ans et plus) et que seules les maladies chroniques bien équilibrées au cours des six derniers mois telles qu'une hypertension artérielle, un diabète ou une dyslipidémie permettaient l'inclusion (EPAR). La sécurité d'emploi chez les patients fragiles avec des antécédents médicaux mal contrôlés fait partie des données manquantes du plan de gestion des risques.

À noter par ailleurs que selon l'EPAR, les signes neurologiques, incluant confusion et méningo-encéphalite, survenant dans les 30 jours après la vaccination, font partie de la définition « élargie » des réactions chikungunya-like.

En revanche, aucun cas américain n'a été étiqueté encéphalite, puisqu'il s'agit de deux cas d'encéphalopathie métabolique sur troubles ioniques, d'une méningite aseptique et d'une encéphalopathie sans précision en l'absence de ponction lombaire.

→ la chronologie, les signes cliniques initiaux, le bilan étiologique négatif avec présence de la souche vaccinale dans le LCR constituent des arguments en faveur de l'imputabilité du vaccin dans ce cas grave d'évolution fatale ; à noter une insuffisance rénale sévère associée à l'atteinte neurologique.

→ la chronologie et les signes cliniques initiaux (fièvre, arthralgies des articulations distales, asthénie, anorexie, lymphopénie) sont en faveur d'une réaction systémique au vaccin. Le bilan étiologique négatif (infectieux, métabolique, vitamines, imagerie) entrepris pour les signes d'encéphalopathie (documentée par l'EEG) rend l'imputabilité du vaccin plausible. On observe une thrombopénie associée (non décrit dans RCP) et une dégradation modérée de l'insuffisance rénale.

Compléments d'avis CRPV HEGP, en date du 13/06/2025

1/ A la relecture de l'EPAR (pages 167-168), ces deux observations avec des délais de survenue compatibles, des signes initiaux incluant fièvre, fatigue et/ou arthralgies distales, documentés par la mise en évidence de la souche vaccinale avec élimination des principales autres étiologies infectieuses, entrent dans la définition initiale ou élargie des effets indésirables semblables au chikungunya qui comprennent des effets indésirables neurologiques dont les confusions et méningo-encéphalites. Ces descriptions cliniques n'apparaissent actuellement pas dans le résumé des caractéristiques d'IXCHIQ :

Extraits de l'EPAR :

« In VLA1553-301 and VLA1553-302, a chikungunya-like adverse reaction was defined when a participant reported: fever (≥ 38.0 °C / 100.4 °F) and onset of symptoms occurring 2 to 21 days after vaccination for a duration of at least 3 days such as: arthralgia/arthritis and back pain and/or neurological symptoms and/or cardiac symptoms. »

.../... In VLA1553-101, a chikungunya-like adverse reaction was defined when a participant reported (onset of symptoms occurring 2 to 28 days after vaccination for a duration of at least 3 days):

- Early systemic symptoms including sudden onset of fever, myalgia, headache, back pain and macular to maculopapular rash, sometimes with cutaneous pruritus (foot arch) and oedema of the face and extremities, polyadenopathies;
- Acute (poly)arthritis most frequently in the extremities (wrists, ankles and phalanges), often symmetric;
- Tenosynovitis;
- Neurological symptoms (e.g. **confusion, optic neuritis, meningoencephalitis or polyneuropathy**);
- Cardiac symptoms (e.g. **myocarditis**).

Broader definition of AESI

Chikungunya-like adverse reactions have been retrospectively evaluated using a broader definition of AESI (broader than the one initially used in the clinical protocols): occurrence of fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) and at least one other symptom also reported for acute-stage chikungunya illness, including arthralgia or arthritis, myalgia, headache, back pain, rash, lymphadenopathy, and certain neurological, cardiac or ocular symptoms (i.e. optic neuritis, retinitis, and uveitis); within 30 days after vaccination, regardless of time of onset, severity or duration of the individual symptoms. »

2/ Le 04/06/2025, la requête dans la base de pharmacovigilance de l'OMS, Vigilyze, retrouve une disproportionnalité ($\text{IC} = 2.7$, $\text{IC}_{0.25} = 0.6$) en faveur d'un signal pour les cas d'encéphalopathie (terme principal).

3/ Estimation du taux de notification prenant en compte les 4 cas américains et ces deux cas français bien documentés :

Par rapport à l'ensemble des doses estimées administrées :

16 cas / 100 000 doses [3-28] ou un cas pour 6320 doses

Par rapport au nombre de doses estimées administrées chez les 65+ :

37 cas / 100 000 doses [7-67] ou un cas pour 2700 doses

Avis de l'expert neurologue – Pr [REDACTED], Neurologue, [REDACTED] – sur ces deux cas, en date du 25/04/2025 :

“Les 6 cas américains et les 2 français sont homogènes. Il s'agit de patients âgés, polymédicamentés et fragilisés par de multiples pathologies systémiques. Une des caractéristiques largement partagée est la présence d'une insuffisance rénale ou au moins une baisse de la clairance probable sur les antécédents, comme le diabète ou l'HTA. Tous les tableaux sont caractérisés par un début 2 à 5 jours après la vaccination, une fièvre et tous les éléments décrits dans l'atteinte infectieuse du chikungunya. Il y a eu peu de PL, mais celles qui ont été réalisées montrent une inflammation en faveur d'une encéphalite. Tous les patients ont des signes d'insuffisance rénale avec une perturbation métabolique parfois sévère.

Les signes neurologiques sont non spécifiques et les IRM normales.

Il apparaît que les troubles neurologiques ne sont pas au premier plan et ne mettent pas en péril les patients. Une part d'encéphalopathie liée aux troubles métaboliques et à l'insuffisance rénale est certainement prépondérante dans les troubles cognitifs. Pour autant, l'encéphalite est attestée chez certains patients par la présence de virus dans le LCR et l'inflammation du LCR.

La gravité des troubles est sans conteste liée à l'insuffisance rénale et aux troubles métaboliques engendrés. Le décès du patient français n'est pas en relation avec l'atteinte cérébrale.

Au total, je n'ai pas de doute sur la responsabilité du vaccin, du fait de l'homogénéité de la présentation clinique et du délai de 2 à 5 jours post-vaccin. De plus, la clinique et la fièvre sont en faveur d'un processus infectieux et l'atteinte rénale est classique dans le chikungunya.

L'encéphalite est associée, mais n'est pas au premier plan et si les patients passent la phase aiguë, ils récupèrent.

Recommandations : *Il faut étudier l'épidémiologie de ces troubles dans la population âgée et fragile qui se fait vacciner, mais il faut probablement être prudent dans ce sous-groupe. En tout cas, à la moindre fièvre, il faudrait consulter et vérifier la fonction rénale pour une rééquilibration métabolique et hydroélectrolytique pour éviter l'aggravation de la fonction rénale."*

Données américaines du CDC sur le vaccin IXCHIQ présentées le 16/04/2025

Présentation portant sur la période de mai à décembre 2024, rapporte, chez des sujets âgés de 65 ans et plus avec comorbidités (notamment coronaropathie, insuffisance cardiaque, HTA, hypothyroïdie...) et vaccinés contre le Chikungunya dans le cadre d'un voyage, de 6 cas d'effets indésirables graves (EIG) chronologiquement associés à la vaccination :

Les premiers symptômes sont apparus entre J3 et J5 après la vaccination ; l'aggravation clinique motivant notamment l'hospitalisation survenant entre J7 et J12. Deux patients ont reçu de manière concomitante un vaccin contre l'encéphalite japonaise et un troisième un vaccin contre la typhoïde (vaccin per os).

Ces effets sont :

- 2 cas d'encéphalopathie métabolique sur troubles ioniques (hyponatrémie – profonde dans un cas à 118 mmol/L – associée dans un cas à une hypocalcémie et une hypomagnésémie),
- Une encéphalopathie non étiquetée (avec notion d'IRA sur déshydratation),
- Un cas de méningite aseptique documentée par une PL.

Pour 3 de ces atteintes neurologiques centrales, le bilan infectieux est négatif et dans les 4 cas, l'imagerie cérébrale n'a pas révélé d'anomalie.

Les autres derniers cas sont : Un cas de flutter avec IDM ST- et un épisode d'hypotension prolongée chez un patient présentant une hypotension préexistante.

L'évolution a été favorable dans 5 cas/6 et est en cours dans un cas d'encéphalopathie lors du suivi à 4 mois.

Données bibliographiques concernant les complications neurologiques de l'infection par le virus Chikungunya.

Le chikungunya est un virus à simple brin d'ARN du genre alphavirus, comprenant plusieurs dizaines d'espèces capables de provoquer des maladies chez l'homme, caractérisées, en dehors de la fièvre et des rash cutanés soit par des arthrites, soit par des encéphalites. Alors que le chikungunya n'est pas considéré comme un virus neurotrope, des cas sporadiques d'atteintes neurologiques centrales sont rapportés depuis les années 60, notamment avec le génotype d'Asie, et le caractère neuroinvasif du virus a été confirmé par la détection de l'ARN viral ou d'IgM anti-Chik dans le LCR des patients ayant des manifestations neurologiques. Le mécanisme n'est pas établi. Le chikungunya entraîne une réponse robuste type interféron I présentant une neurotoxicité. De plus, le virus pourrait pénétrer dans le SNC via un cheval de Troie : en infectant les monocytes CD14+ et CD16+ en présence d'une cytokine inflammatoire la CCL2, ils migrent à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). Par ailleurs le chikungunya pourrait augmenter l'expression d'une protéine, la zonula occludens 1, et cliver la protéine PECAM1 (molécule d'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales) de la BHE ce qui faciliterait la migration des leucocytes infectés dans le SNC.

Les manifestations les plus fréquentes sont les encéphalopathies, les encéphalites, suivies des myélites, encéphalomyélites, syndromes de Guillain Barré, encéphalomyélites aiguës disséminées, neuropathie optique et neurorétinite. Plus rarement sont rapportés des convulsions, surdités neurosensorielles, AVC, cérébellite, méningisme, paralysie d'un nerf crânien, ophtalmoplégie, désorientation.

Les atteintes neurologiques apparaissent généralement pendant la phase aiguë et peuvent être fatales. Les enfants seraient plus à risque que les adultes. Une étude de cohorte au Kenya a montré que 9,2% des

Une revue de la littérature menée jusqu'en 2017 indique que parmi les manifestations extra-articulaires, les atteintes neurologiques constituent les complications les plus classiques et sévères du CHIKV. Deux études chez les patients hospitalisés en soins intensifs retrouvent des atteintes neurologiques chez 61 et 79% des patients. Et ces complications neurologiques doivent faire rechercher systématiquement d'autres atteintes d'organe : parmi 99 patients avec atteinte neurologique, 69 avaient d'autres complications, notamment rénale, respiratoire et hépatique. Les auteurs ont comptabilisé 856 cas publiés d'atteintes neurologiques, dont 60 dans un contexte de transmission materno-fœtale. La manifestation clinique neurologique la plus fréquente est une encéphalopathie 322 cas / 781 patients, soit 40,5% des cas. Lors de l'épidémie à la Réunion entre 2005 et 2006, 0,3% des cas d'infection étaient étiquetés atypiques et parmi ces cas 24,1% des patients adultes présentaient des signes neurologiques. On estime de 1 cas/1000 infections par le chikungunya comporte une atteinte neurologique.

Les symptômes d'encéphalite débutent entre J0 et J13 après les premiers signes de l'infection. Une pléiocytose n'est pas systématiquement retrouvée à la ponction lombaire. Les anomalies à l'imagerie incluent un œdème ou une hémorragie non spécifique à la TDM et un hypersignal T2 ou une diminution de la diffusion du signal dans plusieurs zones à l'IRMc. Dans de nombreux cas aucune anomalie n'est visible à l'imagerie.

[Mehta R, Gerardin P, de Brito CAA, Soares CN, Ferreira MLB, Solomon T. The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. *Rev Med Virol.* 2018 // Bartholomeeusen K, Daniel M, LaBeaud DA, et al. Chikungunya fever [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers.* 2023 // Oliveira JL, Nogueira IA, Amaral JK, et al. Extra-articular Manifestations of Chikungunya. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2023 // de Souza WM, et al. Chikungunya virus and other emerging arthritogenic alphaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2025].

Admission aux urgences : fièvre à $38,5^{\circ}\text{C}$, asthénie

Sur le plan neurologique : pas de trouble mnésique, Glasgow à ■■■, pas de désorientation temporo-spatiale. Myosis bilatéral.

Biologie : lymphopénie à ■■■ G/L pour des leucocytes à ■■■ G/L, légère thrombopénie à ■■■ G/L, CRP à ■■■ mg/L, DFG ■■■ mL/min, hypocalcémie à ■■■ mmol/L, hypokaliémie à ■■■ mmol/L, CPK à ■■■ UI/L.

Scanner cérébral normal.

Pas d'hypotension orthostatique

ECBU + à E coli.

PCR Dengue négative, PCR grippe A et B, VRS et SARS Cov2 négative, Hémocultures stériles, PCR Chikungunya positive, avec au séquençage mise en évidence de la souche vaccinale (technique de séquençage NGS d'Oxford Nanopore Technologies (ONT) sur MinION avec le protocole ARTIC (mise en évidence délétion dans gène nsp3, profondeur ■■■■ couverture ■■■■ %).

Malaise sur syndrome Chikungunya like post-vaccination

Evolution favorable avec retour à domicile.

Avis CRPV HEGP ➔ la chronologie et les signes cliniques (fièvre, asthénie, lymphopénie) sont en faveur d'une réactogénicité au vaccin sans gravité mais ayant conduit à une hospitalisation du fait du malaise avec chute.

Bien que la fonction rénale soit normale (DFG = ■■■ mL/min) un rôle favorisant du traitement par morphine, dont la dose avait été augmentée depuis une dizaine de jours, ne peut être formellement exclu puisque le patient présente un myosis bilatéral au SAU et que le traitement a été adapté lors du retour à domicile.

Par ailleurs, on note qu'il s'agit d'un patient vraisemblablement immunodéprimé dans le contexte d'■■■■ et d'un traitement par Cortancyl (dose non précisée) dans le cadre du ■■■■

Après le ■■■■, c'est donc le deuxième cas de chute.

5.1.2 / Le 06/05/2025 transmission d'un cas grave inattendu par le CRPV de Tours (numéro ■■■■)

Cas ■■■■ : Patiente de ■■ ans, ayant un ■■■■ traité par ■■■■ ; DFG de base ■■ mL/min, sans comorbidités, vaccinée en métropole le ■■/04/2025 en prévision d'un voyage à l'île de la Réunion.

Séquence :

J0 vaccination

J8 : adressée au SAU pour AEG, somnolence, anorexie, amaigrissement, perte de force motrice, signes apparus à J2 après la vaccination, sans fièvre ni frisson ni arthralgie

Glasgow ■■, ralentie, HTA à ■■■■ mmHg, SaO2 ■■% en AA, syndrome pyramidal, Hb à ■■ g/dL, leucocytes ■■■ G/L, dont PNN ■■■ G/L, thrombopénie à ■■ G/L, hyponatrémie à ■■ mmol/L, créatininémie à ■■ μmol/L soit un DFG à ■■ mL/min (versus ■■ mL/min le ■■/09/2024), LDH = ■■ UI/L, CRP = ■■ mg/L

J10 : Ralentissement idéo-moteur, dégradation de la fonction rénale avec oligurie et urines foncées, aggravation de la thrombopénie à ■■ G/L

J11 : hémolyse avec Hb à ■■ g/dL, bilirubine à ■■ μmol/L, haptoglobine < ■■ g/L, thrombopénie à ■■ G/L, schizocytes ■■%, créatininémie à ■■ μmol/L

Tableau de syndrome néphrotique impur : HTA grade III, IRA ■■ μmol/L, hématurie authentique avec urines porto, avec albuminurie ■■g/L, albuminurie >■g/g, pas de syndrome obstructif au scanner

Détresse respiratoire aigüe avec oxygénoréquerance à ■■L, hémoptysie à 2 reprises sur la journée, scanner thoracique avec syndrome interstitiel, verre dépoli, micronodules.

Atteinte neurologique avec confusion isolée, pas de fièvre, pas de syndrome méningé, pas de syndrome pyramidal retrouvé

Absence de signe extra rénaux : pas d'arthralgie, pas de rash, pas de purpura, pas de signe ORL, pas de fièvre

ADAMTS 13 à ■■%

C3 et C4 normaux, test de Coombs +IgG chauds, VHB VHC VIH négatives

Mise en route d'un traitement probabiliste par caplacizumab et corticothérapie à 1,5 mg/kg/j, PFC sans échanges plasmatiques, arrêtés devant normalité de l'ADAMTS13.

PCR Chikungunya négatives dans le sang et les urines sur un prélèvement à J11, Sérologie positive à IgM cohérente avec une vaccination récente.

J13 : pic IgG kappa ■ g/L, avec un rapport des chaînes légères kappa/lambda qui évolue entre ■ le ■/04/2025 et ■ le ■/05/2025

Myélogramme : Moelle de richesse normale, avec mégacaryocytes présents. Absence d'infiltration suspecte. Absence d'hémophagocytose. Érythroblastose de régénération. Aspect de moelle normale.

PCR STEC : négative

Vitamines B2 et B12 normales

- Bilan Autoimmun anti-MBG, ANCA, FR, ANA, recherche SAPL : négatif

- Bilan infectieux : Sérologies CMV, EBV en faveur d'une immunité ancienne. PCR CMV négative, Parvovirus B19 négative HSV1 et 2 négatifs, PCR EBV en faveur d'une réactivation.

J15 : mise en route d'un traitement par éculizumab 900 mg/semaine

Début d'amélioration à J17 : Glasgow ■, vigilante, bien orientée, diurèse ■ mL sur 24h, urines claires, légère diminution de la créatininémie, plaquettes à ■ G/L, diminution LDH

Anticorps Anti PF4 négatifs, cryoglobulinémie négative

Séquençage de l'exome entier négatif. Elévation isolée du sC5b-9. La recherche des IgG anti-facteur H est négative

Biopsie rénale à J19 : aspect de microangiopathie thrombotique (MAT) artériolaire et glomérulaire majoritairement aiguë avec quelques signes de chronicité. Nécrose tubulaire aiguë assez marquée associée.

J33 : plaquettes à ■ G/L, Hb à ■ g/dL, stigmates d'hémolyse persistants mais en amélioration, créatininémie à ■ μmol/L, DFG à ■ mL/min, contrôle tensionnel satisfaisant sans traitement.

Sortie en soins de suite à J34

Au total, tableau associant thrombopénie, hémolyse avec schizocytes, insuffisance rénale aiguë, HTA grade III, syndrome néphrotique impur, détresse respiratoire aiguë résolutive, atteinte neurologique avec confusion isolée, sans arthralgie, ni fièvre à environ J8 de IXCHIQ, chez une patiente sans comorbidité ni traitement chronique. Bilan étiologique pour le moment négatif ; insuffisance rénale aiguë KDIGO 3 encore en cours (mais début d'amélioration J16) ; mise en route d'un traitement par éculizumab.

Diagnostics évoqués : MAT post-vaccinale sur mécanisme immunologique ou infectieux en lien avec la souche vaccinale.

Avis CRPV HEGP pris auprès du Pr ■ (Immunologie Biologique) à ■ le 10/06/2025, après résultats des examens complémentaires

➔ Prenant en compte la chronologie de survenue des premiers signes J2 après la vaccination avec une hospitalisation à J8 chez une patiente, suivie pour un ■ traité par ■, avec un bilan d'admission retrouvant une polyglobulie inexpliquée

➔ Dans le contexte de MAT confirmée par biopsie rénale, il a été retrouvé une gammapathie monoclonale et le bilan du complément n'a pas montré d'activation systémique de la voie alterne (C3 normal) mais une activation de la voie terminale du complément (sC5b-9). La recherche de variants de susceptibilité génétique sur les gènes du complément est négative (séquençage de l'exome entier). La recherche des IgG anti-facteur H est négative.

Ce bilan étiologique ne permet pas d'éliminer l'imputabilité du vaccin dans une MAT secondaire ou comme facteur déclenchant d'une MAT chez une patiente sans facteur de susceptibilité génétique mais qui présente cependant une gammapathie monoclonale.

1/ Cas de MAT ou SHU publiés dans l'infection par le Chikungunya :

Un case report de microangiopathie thrombotique (MAT) chez un patient de 19 ans infecté par le chikungunya. Ce patient a été hospitalisé pour fièvre, nausées, vomissements, diminution de la diurèse,

oedème péri-orbitaire et arthralgies. A l'admission, il présente des œdèmes des membres inférieurs, une insuffisance rénale (créatininémie à 12 mg/dL), une anémie à 6.9 g/dL et une thrombopénie à 77 G/L, associés à une leucocyturie, hématurie et protéinurie. Un diagnostic de syndrome néphritique sur glomérulonéphrite est évoqué et un traitement par bolus de méthylprednisolone 1g/j pendant 3 jours et une épuration extra-rénale sont débutés, suivis de cures par cyclophosphamide. Le bilan étiologique auto-immun (anticorps antinucléaires, ANCA), sérologies virales (VIH, Hépatites et syphilis) est négatif. Une anémie hémolytique avec microangiopathie est mise en évidence : schizocytes, Coombs négatif, haptoglobine < 0.3g/L, LDH augmentées). Les dosages du complément sont normaux. Les IgM contre le Chikungunya sont positifs. La biopsie rénale (PBR) est compatible avec une MAT. L'ADAMTS13 est insuffisamment basse (28%) pour évoquer un purpura thrombotique thrombopénique (PTT). Les tests génétiques retrouvent à l'état hétérozygote un variant du gène de la thrombomoduline (c.1208G>A,p.(Arg403Lys), une délétion en aval de l'exon 23 du gène du facteur H et du gène CFHR3 (complement factor H related protein) qui avaient été décrits comme augmentant la susceptibilité au aSHU. De l'écuzumab est débuté 11 jours après la suspicion de syndrome hémolytique et urémique atypique (aSHU) et devant l'absence d'amélioration après 5 séances de plasmaphérèse. Une dialyse a été nécessaire pendant 3 mois après l'introduction de l'écuzumab, puis le patient a récupéré [Coelho Júnior JL, and al. *Thrombotic microangiopathy associated with arboviral infection: Report of 3 cases. PLoS Negl Trop Dis.* 2021].

Une étude rétrospective a été menée dans 6 hôpitaux au Brésil sur des cas d'infection par le Chikungunya entre 2016 et 2020. Parmi les 145 patients suspects d'infection au Chikungunya (signes cliniques associant fièvre, arthralgies et sérologie positive) ont été retenus 15 cas de patients avec une atteinte rénale associée à l'infection et documentée par une biopsie rénale. A noter parmi les cas exclus : un patient décédé sur SHU atypique pour lequel la PBR n'avait pas été réalisée en raison de la thrombopénie. Parmi les 15 cas retenus chez des patients d'âge moyen de 32 ans, le délai d'apparition de l'atteinte est compris entre 15 jours et 24 mois après l'infection, 5 étaient apparus pendant la phase aiguë de l'infection et 10 pendant la phase chronique. Sont recensés 2 cas de MAT à la biopsie (sans mise en évidence d'antigène viral ou d'ARN viral à la PBR) : un cas en phase aiguë (2 mois) et un cas en phase chronique (4 mois). Dans ces deux cas de MAT, le dosage de l'ADAMTS-13 a permis d'exclure un PTT.

Le premier patient est le même que le case report de Coelho Júnior JL et al *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 détaillé ci-dessus.

Le second patient était hétérozygote pour un variant du facteur I (variant de signification indéterminée) ; l'atteinte rénale chez de patient a progressé vers une insuffisance rénale chronique de stade 5.

Le mécanisme des atteintes rénales n'est pas établi, mais le virus a été identifié comme déclencheur de lésions glomérulaires et est impliqué dans l'aggravation de lésions sous-jacentes. L'absence d'inclusion virale ou d'antigène viral dans ces biopsies renforce cette hypothèse. Certains virus déclenchent des glomérulonéphrites (VIH, VHB, VHC,...) et parmi les arbovirus, la Dengue est associée à l'apparition de MAT et de aSHU, NTA, syndrome néphrotique. Le mécanisme serait soit un effet cytopathique direct, soit une réponse immuno-médiate (stimulation antigénique causée par le virus via un mimétisme moléculaire ou un déséquilibre de la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T). Ces mécanismes peuvent également être liés à une prédisposition génétique aux atteintes rénales (« first hit ») ou à une réponse immunitaire aberrante. Cette étude décrit deux cas de aSHU associés à l'infection par le Chikungunya. D'autres virus ont déjà été impliqués dans l'apparition de SHU (Coxsackie, EBV, Grippe, Dengue, Parvovirus B19, Adénovirus, CMV, Rotavirus, VIH et echovirus). Ces deux patients présentaient des variants génétiques qui ont été associés au SHU atypique [do Nascimento Costa DM, et al. *Chikungunya virus as a trigger for different renal disorders: an exploratory study. J Nephrol.* 2022].

2/ Cas de MAT ou SHU publiés avec des vaccins (Recherche dans PubMed avec les mots clés “hemolytic uremic syndrome and vaccine or thrombotic microangiopathy and vaccine”) :

Sont identifiés des cas de SHU surtout après la vaccination contre la COVID-19, mais aussi la grippe, oreillons, rougeole, rubéole, VHB [Pattonieri EF, et al. *Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Associated with BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Kidney Transplant Recipient: A Case Report and Literature Review. Infect Dis Rep.* 2025// Campos MAG, et al. *Atypical hemolytic-uremic syndrome after COVID-19 vaccine: A case report. Immun Inflamm Dis.* 2024 // Ma Q, et al. *New-onset and relapsed thrombotic microangiopathy post-COVID-19 vaccination. J Med Virol.* 2023 // Kumar S, et al. *A Rare Case of Atypical*

Hemolytic Uremia Syndrome Triggered by Influenza Vaccination. Cureus. 2022 // Bouwmeester RN, et al. COVID-19 vaccination and Atypical hemolytic uremic syndrome. Front Immunol. 2022// Claes KJ, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Occurring After Receipt of mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Booster: A Case Report. Am J Kidney Dis. 2023 // Ferrer F, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination in a Patient with Homozygous CFHR3/CFHR1 Gene Deletion. Nephron. 2022 // Karim Y, Masood A. Haemolytic uraemic syndrome following mumps, measles, and rubella vaccination. Nephrol Dial Transplant. 2002 / Tsimaratos M, Le Menestrel S, Daniel L, et al. Syndrome hémolytique et urémique après vaccination par le ROR. Association fortuite ? [Hemolytic and uremic syndrome after measles, mumps and rubella vaccination. Fortuitous association?]. Arch Pediatr. 1997 / Dosik H, Tricarico F. Haemolytic-uraemic syndrome following mumps vaccination. Lancet. 1970]

Le vaccin contre la grippe est le seul vaccin cité dans la liste des médicaments induisant une MAT établie jusqu'en 2013 et disponible sur le site Platelets on the Web.

Et si les vaccins sont cités comme pouvant induire une MAT dans certains articles, on ne les retrouve pas dans les médicaments classiquement impliqués dans les MAT induites par les médicaments [Al-Nouri ZL, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. Blood. 2015 // Morelle J, et al. Complement activation in secondary thrombotic microangiopathies. Nephrol Dial Transplant. Published online May 15, 2025]

3/ MAT et gammopathies monoclonales :

Une étude rétrospective de la Mayo Clinic sur 15 ans ayant retenu 146 patients avec une MAT, a retrouvé une prévalence élevée de gammopathies monoclonales dans le sous-groupe de patients ≥50 ans (21%) ou ≥ 60 ans (24%) par rapport au taux attendu dans cette population (respectivement 4,2% et 4,7%). Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'immunoglobuline monoclonale pourrait favoriser ou agir comme déclencheur d'un SHU atypique ou d'une autre forme de MAT [Ravindran A, et al. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. Kidney Int. 2017].

Plus récemment les dossiers de 24 patients inclus dans le registre français des SHU entre 2000 et 2020 et présentant une gammopathie monoclonale sans autre cause de MAT secondaire ont été analysés. Les résultats suggèrent une contribution de l'activation de la voie alterne et terminale du complément avec un niveau bas de C3 chez 33% des patients et élevé du sC5b-9 chez 77% des patients, sans consommation du C4, avec parallèlement peu de variants des gènes du complément (17% seulement des patients) et des anticorps anti-H à un faible niveau dans 27% des cas [Martins M, et al. Complement activation and thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy: a national French case series. Am J Kidney Dis 2022]

4/ Requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance :

Avec le Terme Principal SHU : 213 cas de SHU (PT) dont 5 cas impliquent un vaccin et principalement chez l'enfant :

HbVax DNA (enfant ■ ans),

Rotarix, Hexyon et Vaxneuvance (nourrisson ■ mois),

Covid-19 Astra Zeneca (adulte ■ ans),

Prevenar 13 mais sur méningite à pneumocoque, donc inefficacité (nourrisson ■ mois),

Pentavac, mais avec notion de gastro-entérite aiguë (nourrisson ■ mois)

Avec le terme principal Microangiopathie thrombotique (PT), le 10/06/2025 : 514 cas dont uniquement 7 cas impliquant un vaccin, tous ARNm contre la COVID-19

5/ Le 10/06/2025, la requête dans la base de pharmacovigilance de l'OMS, VigiLyze, n'identifie pas de disproportionnalité à partir de cet unique cas français notifié (1 cas avec le PT : Haemolytic uraemic syndrome, aucun cas avec le PT : Thrombotic microangiopathy)

6/ Estimation du taux de notification :

Par rapport à l'ensemble des doses estimées administrées :

2,6 cas/ 100 000 doses [0-7,8] ou un cas pour 37 917 doses

5.1.3 / Le 13/05/2025 transmission d'un cas d'évolution fatale par le CRPV de Bordeaux (numéro [REDACTED])

[REDACTED] : Patient de [REDACTED] ans, ayant de multiples comorbidités : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Hospitalisé depuis J-5 en soins de suites pour dépendance majeure, état général altéré, somnolence, désorientation temporo-spatiale, DFG à [REDACTED] mL/min, CRP normale à [REDACTED] mg/L

Séquence :

J0 vaccination

J3 : asthénie, hypotension, anorexie, désaturation en début de nuit, lymphopénie à [REDACTED] G/L, PNN à [REDACTED] G/L, altération de la fonction rénale avec DFG à [REDACTED] mL/min, CRP = [REDACTED] mg/L

J4 : hypokaliémie à [REDACTED] mmol/L, DFG à [REDACTED] mL/min, CRP à [REDACTED] mg/L, début d'une antibiothérapie par amoxicilline 1 g x 2/j pour une suspicion de pneumopathie d'inhalation

PCR DUPLEX souche sauvage/souche vaccinale sur sang positive à la souche vaccinale. RT-PCR chikungunya (sang) positive à souche vaccinale par technique de séquençage NGS Oxford Nanopore Technologies (ONT) sur MinION avec le protocole ARTIC (mise en évidence délétion sur gène nsp3, profondeur [REDACTED] couverture [REDACTED]%)

Aggravation de l'état respiratoire, patient placé sous [REDACTED] L d'O₂, décision de soins de confort, encombrement, prescription de scopolamine, augmentation de l'oxygène à [REDACTED] L, protocole de sédation midazolam/morphine.

J5 : fébrile à [REDACTED] °C

J6 : décès du patient.

Au total devant la rapidité de la décompensation interrogation sur un lien avec la vaccination

Avis CRPV HEGP

↪ Ce cas soulève la question de la survenue d'effets indésirables neurologiques post-vaccinaux ayant aggravé l'état neurologique précaire sous-jacent de ce patient âgé et fragile (cf dans les décès) et de l'indication de la vaccination dans cette population très âgée et fragile

5.1.4 / Le 15/05/2025 transmission d'un cas grave inattendu par le CRPV de Caen (numéro [REDACTED])

[REDACTED] : patiente âgée de [REDACTED] ans, ayant comme antécédents un syndrome dépressif traité depuis un an par escitalopram arrêté depuis 3 semaines (arrêt progressif), par Ashwagandha depuis un an et sous Eleuthérocoque depuis une semaine, une hypothyroïdie supplémentée par Levothyrox et une allergie traitée par bilastine.

Séquence :

J0 : vaccination par IXCHIQ, Boostrix-tétra, Havrix

J2-J3 : fatiguée, vertiges, sans notion de fièvre

J4 : dégradation de l'état psychique

J6 : troubles du comportement avec propos incohérents, agitation et idées délirantes.

J7 : hospitalisation avec comportement inadapté et un état d'agitation [REDACTED]

[REDACTED] par 50 mg de loxapine. Cliniquement dissociation comportementale du registre instinctivo-affectif, patiente immobile, assise, avec respiration bruyante, qui salive. Biologie sans particularité, à part calcémie à [REDACTED] mmol/L, ASAT à [REDACTED] UI/L, neutrophiles à [REDACTED] G/L. Pas d'imagerie.

J9 : amélioration clinique significative, discours cohérent et adapté, euthymique
Sortie sous Zopiclone.

Avis CRPV HEGP :

→ Comme l'escitalopram a été arrêté progressivement, un syndrome de sevrage est peu probable et il n'y a pas notion d'une prise associée de benzodiazépines.

Concernant les compléments alimentaires pris par cette patiente, la Nutrivigilance n'a connaissance que d'un cas d'angoisse rapporté avec l'Ashwagandha et aucun effet psychiatrique avec l'Eleuthérocoque.

Les informations disponibles ne permettent pas d'éliminer une encéphalopathie post-vaccinale chez cette patiente vaccinée simultanément par plusieurs valences (informations manquantes du PGR) plutôt qu'un effet indésirable psychiatrique sans origine organique (patiente âgée de ■ ans, âgée pour un premier épisode psychotique aigu, notion de respiration bruyante).

Néanmoins, hormis la chronologie évocatrice, ce cas est insuffisamment documenté, pour conclure sur l'imputabilité du vaccin IXCHIQ ou des vaccins associés, tels que détails de l'ionogramme, TSH, EEG, imagerie cérébrale, PL...

5.2/ Cas d'évolution fatale, ou mise en jeu du pronostic vital ou toute information majeure de PV (cas BNPV / cas laboratoires) :

Trois cas de décès dont les cas marquants ■ et ■, détaillés ci-dessus et le cas ■

■ : Patient de ■ ans ayant une ■ et par ailleurs une ■ et un antécédent ■

Séquence :

Vacciné à J0

J2 asthénie, anorexie, perte d'autonomie

J7 altération de l'état général avec décompensation de la maladie de Parkinson et trouble de la déglutition

Diagnostic de sepsis à point de départ pulmonaire sur probable pneumopathie d'inhalation droite.

PCR Grippe A et B, VRS et SARS-Cov2 négatives

Insuffisance rénale aiguë (créatininémie à ■ $\mu\text{mol/L}$, DFG = ■ mL/min versus ■ de base) sur probable déshydratation, CRP à ■ mg/L

Lymphopénie à ■ G/L

Pas de PCR CHIK, PCR des virus respiratoires négative, ECBU stérile

J9 hypothermie, conscient mais pauci-communicant, HTA à ■ mmHg , CRP à ■ mg/L et Créatininémie à ■ $\mu\text{mol/L}$ en décroissance.

J12 : décision de soins de confort dans le contexte de la ■ très évoluée

J14 : décès du patient

Avis CRPV HEGP le 05/05/2025

Cas ■ et ■ (voir ci-dessus)

→ ces deux cas survenus chez des patients âgés, fragiles, avec comorbidités, nous semblent à rapprocher du fait de la décompensation de l'état neurologique sous-jacent (■ évoluée pour le premier patient et aggravation de l'altération de l'état général ayant motivé une hospitalisation pour le second patient dépendant sur une ■ et les symptômes similaires présentés après la vaccination, marqués par une asthénie, une anorexie, une altération de l'état général, une insuffisance rénale, une lymphopénie et une suspicion de pneumopathie d'inhalation (chez deux patients présentant des troubles de la déglutition).

Ce sont l'asthénie et l'altération de l'état général qui prédominent chez ces patients particulièrement fragiles à l'origine de la décompensation de l'état neurologique précaire, sans apparition des signes systémiques de réactogénicité au vaccin attendus de type fièvre, myalgies, arthralgies, céphalées, rash. Compte tenu

- Un patient de ■ ans ayant comme principaux antécédents une ■ et un ■
■ a consulté à J3 pour malaise lipothymique avec fièvre, avec une lymphopénie à ■ G/L, une CRP à ■ mg/L et des CPK à ■ UI/L. La nuit il a chuté avec durée de station au sol estimée à ■ heures pour laquelle il est hospitalisé. A la biologie, il présente une thrombopénie à ■ G/L, une CRP à ■ mg/L, une hyponatrémie à ■ mmol/L et des CPK à ■ UI/L. Il présente une agitation majeure avec hallucinations sur des troubles cognitifs anciens, il présente une éruption cutanée et une déshydratation. L'IRMc et le scanner TAP ne retrouvent pas d'anomalie. Le bilan infectieux retrouve une PCR sanguine positive au chikungunya sans séquençage et dans un contexte de contagion familiale ne permettant pas d'éliminer une infection par le virus sauvage du Chikungunya. (■)
 - Patient de ■ ans, dont les antécédents sont un ■, a présenté à J4 de la vaccination par IXCHIQ une asthénie, fièvre, avec malaises d'allure vagale et multiples chutes amenant à une hospitalisation à J7 avec thrombopénie, lymphopénie, décompensation respiratoire mineure. A J7 RT-PCR Chikungunya (sang) positive à la souche vaccinale par technique de séquençage NGS d'Oxford Nanopore Technologies. Evolution favorable et sortie après 10 jours d'hospitalisation. Virémie négative à J17. (■)
- **6 cas de situations médicales graves**
- Un cas de vertiges à J5, puis nausées et confusion à J7, ayant motivé la réalisation d'une IRMc en urgence qui s'est avérée normale chez une patiente de ■ ans (■)
 - Un cas de céphalées, cervicalgies, vertiges, asthénie, nausées à J6, puis malaises répétés avec perte de connaissance à J8 chez un patient de ■ ans (■)
 - Deux cas de chute sur "malaise vagal" avec léger traumatisme crânien dans un cas (et d'autres symptômes de réactogénicité au vaccin : fatigue, arthralgie, nausées) et plaie de l'arcade sourcilière dans le second cas (avec d'autres symptômes de réactogénicité au vaccin : fièvre et diarrhées), à J3 de la vaccination chez des patients de ■ ans. (■ et ■)
 - Patiente de ■ ans ayant des antécédents de vertige, a présenté à J3 de la vaccination une altération de l'état général, asthénie, arthralgies, nausées, céphalées, puis à J8 des vertiges avec instabilité à la marche et flou visuel. Prise en charge aux urgences à J11 pour altération de l'état général : nystagmus gauche, IRMc sans lésion aiguë, séquelle ischémique sylvienne profonde gauche datant de 2011, leucopathie vasculaire. Sortie sous Tanganil. A J14 elle reconsulte aux urgences pour vertiges et notion de chute du côté droit. (■)
 - Une patiente de ■ ans, ayant un antécédent de ■ : fièvre, frissons, arthralgies, bouffées de chaleur à J1, puis palpitations à J4 avec retard des règles, éruption cutanée à J6 régressive en 48 heures, CRP < ■ mg/L. L'échocardiographie réalisée à J11 objective un épanchement péricardique et l'ECG des extrasystoles ventriculaires, confirmées à l'Holter-ECG. Notion de lymphadénopathies inguinales. Pas de PCR réalisée. Ce cas peut entrer dans la définition des effets indésirables semblables au Chikungunya avec des symptômes cardiaques. (■)

Synthèse des 29 cas non graves :

18 hommes, 11 femmes, âge moyen 61 ans, médian 66,5 ans (de 35 à 77 ans, inconnu dans un cas), 16 patients ≥ 65 ans

9 n'ont aucun antécédent, 20 présentent entre 1 et 15 antécédents, dont 11 des comorbidités à type d'HTA, diabète, cardiopathie ischémique, syndrome d'apnée du sommeil, Asthme, Gliome, syndrome d'Ehlers-Danlos, Rhumatologiques.

Ces patients présentent 1 à 9 effets indésirables, attendus pour la grande majorité, en lien avec une réactogénicité systémique au vaccin à type de fièvre (11), myalgies (8), arthralgies (12), céphalées (13),

Les antécédents des patients sont en cours de documentation pour les dossiers [REDACTED] [REDACTED] et [REDACTED] ([REDACTED]) afin d'évaluer si une immunodépression peut être retenue. A noter que les libellés des rubriques contre-indication en cas d'immunodépression d'autres vaccins vivants atténués ne sont pas harmonisés et sont plus ou moins détaillés (RCP consultés : vaccin contre la fièvre jaune, contre la dengue, ROR).

6/ Conclusion sur les cas analysés sur cette période.

Evènements à surveiller : l'analyse des cas d'événements/effets indésirables montre une gravité, une fréquence et/ou un caractère inattendus de l'événement/effet indésirable au regard de la connaissance du profil de risque du médicament, sans que les informations soient suffisantes pour suggérer un rôle potentiel du médicament.

Dans ce contexte, les évènements suivants doivent faire l'objet d'une surveillance :

- **Insuffisance rénale** : afin de déterminer s'il s'agit d'un effet indésirable lié directement au vaccin ou d'une complication de la fièvre ou d'autres effets indésirables (anorexie,...) chez des sujets présentant un terrain favorisant, de définir leur mécanisme et de déterminer leur rôle dans les effets indésirables neurologiques. Pour l'instant les insuffisances rénales n'ont pas été caractérisées (la seule ponction biopsie rénale réalisée l'a été dans le cas particulier de la MAT).
- **Thrombopénie** : 4 cas de thrombopénie, avec des numérations plaquettaires allant de [REDACTED] G/L à [REDACTED] G/L ([REDACTED] - [REDACTED]) associés à des effets Chik-like.
- **Mésusage dans un contexte d'immunodépression**
- Par ailleurs, les patients de 65 ans et plus ont été exclus de la vaccination depuis le 26/04/2025 ; cependant les deux cas d'évolution fatale chez des patients âgés ayant des affections neurologiques évoluées soulèvent la question de la sécurité d'emploi chez des patients plus jeunes mais présentant une maladie neurologique sous-jacente grave et/ou évolutive, sachant que ce terrain constitue également un facteur de risque pour l'infection par le virus Chikungunya.

Signal potentiel (force du signal nécessitant une discussion éventuelle en CSP Pharmaco-Surveillance) : l'analyse concernant un/des événement(s)/effet(s) indésirable(s) met en évidence un caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif suggérant un rôle potentiel du médicament et/ou un nouvel aspect d'une association connue et nécessitant des investigations complémentaires au niveau national et/ou européen. Ce signal peut concerner notamment un risque potentiel ou un risque identifié.

Les signaux suivants doivent être discutés :

- **Survenue d'encéphalopathie/encéphalite chez des sujets âgés et avec comorbidités** : sur la base des 4 cas nord-américains, et dans le cadre de cette enquête, deux cas bien documentés (un cas d'encéphalite avec décès du patient et un cas d'encéphalopathie) et des cas moins bien documentés et/ou avec d'autres causes possibles. Les deux cas ([REDACTED]) de décompensation rapide après la vaccination avec évolution fatale d'une maladie neurodégénérative avancée chez des patients âgés fragiles font évoquer une majoration des troubles neurologiques sous-jacents du fait du syndrome infectieux post-vaccinal sans élément dans les dossiers pour documenter une « toxicité » cérébrale directe.
L'ensemble de ces données nous conduisent à retenir un signal pour ces effets indésirables neurologiques graves à type d'encéphalopathie et d'encéphalite.
Nous estimons que ce signal est de :

- o Force élevée : cas rapportés au niveau national et international, disproportionnalité dans Vigilance, imputabilité plausible pour les cas bien documentés (chronologie, bilan

étiologique négatif, mise en évidence de la souche vaccinale dans le LCR chez un patient et plausibilité biologique pour ce vaccin vivant pouvant être à l'origine d'effets indésirables similaires au chikungunya ; ces effets faisant partie de la définition établie lors des essais cliniques).

- Niveau de risque important : du fait de la gravité de ces cas, rapportés chez des sujets âgés de 65 ans et plus avec comorbidités, sachant que cette tranche d'âge et les comorbidités représentent aussi des facteurs de risque de gravité de l'infection CHIKV. Parallèlement, selon le PGR, les données de sécurité d'emploi chez les personnes fragiles, avec une maladie aiguë ou évolutive, instable ou non contrôlée cardiovasculaire, respiratoire, neurologique, psychiatrique et rhumatologique et les données de sécurité d'emploi d'une association à d'autres vaccins (rencontrée dans certains cas Nord-américains et un cas français), font également partie des données manquantes.
- **Risque de chute** : des chutes sont décrites sur malaise vagal (ex [REDACTED]) et/ou dans un contexte d'encéphalopathie, survenant entre J1 et J5, ce qui ne permet pas de réduire le risque par une surveillance au décours immédiat de l'acte vaccinal (différent des réactions liées au stress).
Le signal nous paraît de
 - Force élevée : nombre de cas déjà significatif, disproportionnalité dans VigiLyze, avec une plausibilité biologique si ces effets correspondent à des signes chikungunya like.
 - Niveau de risque important du fait de la gravité potentielle chez le sujet âgé et de la difficulté de réduire ce risque à distance de l'acte vaccinal.
- **Microangiopathie thrombotique secondaire au vaccin ou vaccin comme facteur déclenchant une MAT** : un cas grave bien documenté chez une patiente sans facteur de susceptibilité génétique, qui présente cependant une gammapathie monoclonale. Les MAT constituent un effet indésirable rare, décrit avec certains médicaments, par toxicité directe sur l'endothélium ou via un mécanisme immuno-médié mais aussi dans le cas d'un vaccin vivant atténué, comme un agent infectieux.
 - La force du signal nous paraît élevée car les MAT restent des effets indésirables médicamenteux très rares, et ce cas est à mettre en regard du nombre actuel de sujets vaccinés par IXCHIQ, avec une chronologie évocatrice et une plausibilité biologique possible puisqu'il s'agit d'un vaccin vivant atténué, mais aussi comme facteur déclenchant sur une autre cause sous-jacente.
 - Le niveau de risque est important car il s'agit d'un effet indésirable grave, avec morbi-mortalité et risques de séquelles, inhabituel, imprévisible et survenu chez un sujet sain en prévision d'un voyage d'agrément en zone d'épidémie.

Addendum

Comme indiqué lors de la première réunion méthodologique, il faudrait revoir le libellé du RCP concernant les hyponatrémies qui si elles sont hypovolémiques et non en lien avec un SIADH ne doivent pas apparaître dans les « Affections endocriniennes » mais dans les Troubles du métabolisme. Le seul cas actuellement rapporté en France et associé à une hypokaliémie ([REDACTED]) survient dans un contexte de pertes hydriques sur diarrhées et vomissements.

Il faudrait créer une classe organe : Affections hématologiques et du système lymphatique pour mentionner les lymphopénies.