

# RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

## ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE LE CHIKUNGUNYA (RAPPORT n°1)

**IXCHIQ, vaccin vivant atténué**  
virus du chikungunya (CHIKV), souche Δ5nsP3

Référence de l'enquête	E_PV-2025-01189
Date d'ouverture de l'enquête	08/04/2025
CRPV rapporteur(s)	CRPV Paris-HEGP
Nom de l'/des expert(s) rapporteur(s)	[REDACTED]
Autre(s) expert(s) nommé(s) par l'ANSM	[REDACTED]
CRPV relecteur	CRPV de Grenoble
Nom de l'expert relecteur	[REDACTED]
CRPV référent(s)	CRPV de Bordeaux / CRPV de Strasbourg
Nom du/des expert(s) référent(s)	[REDACTED]
CRPV coordonnateur (le cas échéant)	
Nom de l'expert coordonnateur	
Nom du ou des laboratoires (titulaires et exploitants)	Valneva Austria GmbH Campus Vienna Biocenter 3 1030 Vienne, Autriche
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en instance collégiale de l'ANSM le cas échéant	4 rapports intermédiaires 15/05/2025 13/06/2025 18/07/2025 12/09/2025
Période couverte par le rapport	Du 18/11/2024 au 30/09/2025
Date du rapport	05/01/2026

## Table des matières

<b>ACRONYMES</b> .....	3
RESUME .....	4
I. Introduction.....	6
II. Généralités sur IXCHIQ, vaccin vivant atténué, virus du chikungunya, souche $\Delta$ 5nsP3.....	7
A. Données de pharmacodynamie .....	7
B. Données pharmacocinétiques .....	9
C. Population cible, indication(s) et posologie.....	9
D. Condition de prescription et de délivrance en France.....	9
E. Avis de la HAS.....	10
F. Recommandations des sociétés savantes .....	11
G. Données sur le profil de sécurité des médicaments de la même classe pharmacologique ou ayant un mécanisme similaire .....	11
H. Plan de Gestion des Risques .....	12
III. Contexte/Objectifs/Périmètres .....	13
IV. Méthodes.....	13
A. Données issues de la BNPV.....	13
B. Données du laboratoire .....	13
C. Données de la littérature .....	14
D. Autres .....	14
V. Résultats .....	14
A. Données nationales.....	14
a. Chiffres de vente et données d'exposition au 30/09/2025 transmises par Valneva le 17/11/2025.....	14
b. Présentation générale des cas notifiés période du 18/11/2024 au 30/09/2025 .....	15
c. Répartition MedDRA des EI dans les cas notifiés (laboratoire(s) et CRPV), période du 12/11/2024 au 30/09/2025.....	17
d. Analyse qualitative détaillée des cas d'intérêt avec EI notifiés (laboratoire(s) et CRPV), période de la mise à disposition au 30/09/2025 .....	18
e. Situations particulières : Mésusages, Erreurs médicamenteuses, Surdosages, Utilisations dans une population particulière, Expositions durant la grossesse/allaitement .....	25
B. Données internationales.....	25
a. Données générales de VigiLyze (Requête réalisée le 15/12/2025).....	26
b. Données issues des essais cliniques.....	26
c. Données du dernier PSUR portant sur la période du 09/11/2024 au 08/05/2025 .....	28
d. DAS du laboratoire.....	28
e. Données Américaines .....	28
f. Données de la littérature .....	29
VI/ Discussion des résultats.....	29
A. Signaux clos et effets indésirables validés à l'EMA par l'article 20 du règlement CE n°726/2004.....	29
B. Signaux potentiels et effets indésirables d'intérêt à surveiller .....	31
VII/ Conclusions du CRPV rapporteur .....	32
ANNEXES .....	33

## ACRONYMES

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
ARS	Agence Régionale de Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
BNPV	Base Nationale de PharmacoVigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)
CAPTIV	Centre AntiPoison et ToxicoVigilance
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPC	Cadre de Prescription Compassionnel
CPD	Conditions de Prescription et de Délivrance
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
CSP	Comité Scientifique Permanent
DAS	Détection Automatisée du Signal
DCI	Dénomination Commune Internationale
EI	Effet Indésirable
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne du médicament)
EPAR	European Public Assessment Report
HAS	Haute Autorité de Santé
HLGT	High Level Group Term (groupe de termes de haut niveau)
HLT	High Level Term (terme de haut niveau)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dictionnaire médical des affaires réglementaires)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (étude d'efficacité post-autorisation)
PASS	Post-Authorisation Safety Study (étude de sécurité post-autorisation)
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (format du PSUR défini au niveau européen, rapport périodique d'évaluation des données d'efficacité et de sécurité)
PGR	Plan de Gestion des Risques
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments)
PSUR	Periodic Safety Update Report (rapport périodique actualisé de sécurité)
PSUSA	PSUR Single Assessment (évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité par substance active)
PT	Preferred Term (terme préférentiel)
PV	Pharmacovigilance
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SICAP	Système d'Information des Centres AntiPoison
SMR	Service Médical Rendu
SMQ	Standardised MedDRA Query (question MedDRA normalisée)
SOC	System Organ Class (classe de systèmes d'organes)

# RESUME

## 1- Introduction

Ce premier rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, faisant suite à quatre rapports intermédiaires, concerne le vaccin IXCHIQ, vaccin vivant atténué du virus du chikungunya (CHIKV), souche Δ5nsP3, du génotype ECSA/IOL isolée à la Réunion en 2005-2006. L'atténuation virale a été obtenue par la déplétion de 61 acides aminés de la protéine nsp3 (non-structural polyprotein 3), impliquée dans la réplication virale. Ce vaccin a obtenu une AMM européenne centralisée le 28 juin 2024 dans 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. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles. Il est administré en une dose unique (0,5 mL) par voie intramusculaire et induit la production d'anticorps neutralisants contre le CHIKV dans les 28 jours suivants.

Cette enquête nationale de pharmacovigilance intervient dans le contexte d'une épidémie de chikungunya à La Réunion, une campagne de vaccination a débuté le 7 avril 2025, à la suite des recommandations de la HAS de vacciner à la Réunion, puis à Mayotte, les personnes à risque de formes graves et /ou chroniques, n'ayant jamais eu par le passé de diagnostic clinique ou biologique d'infection par le virus de chikungunya, en priorisant:

- les personnes âgées de 65 ans et plus, notamment celles présentant des comorbidités,
- puis les adultes de 18 ans et plus présentant des comorbidités,
- et les professionnels de la lutte antivectorielle, en raison de leur rôle indispensable dans la gestion de l'épidémie et de leur exposition particulière aux moustiques.

Les objectifs initiaux de cette enquête étaient de mettre en place une surveillance globale de la sécurité d'emploi du vaccin.

## 2- Méthodes

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, couvrant la période du 18/11/2024 au 30/09/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données suivantes : les cas graves et non graves de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), les cas graves et non graves transmis par le laboratoire, les données du rapport périodique actualisé de sécurité d'emploi (PSUR) portant sur la période du 09/11/2024 au 08/05/2025, les données de la Détection Automatisée du Signal (DAS) du laboratoire et les chiffres de vente transmis par le laboratoire, les données de Vigilyze, les données diffusées par la FDA, les données de la littérature scientifique.

## 3- Principaux résultats et discussion

Au total, sur cette période, le CRPV rapporteur a reçu 82 cas, 63 collectés par les CRPV et 19 par le laboratoire, dont 2 cas d'erreur médicamenteuse sans effet indésirable et un doublon, soit au total 81 cas retenus pour l'analyse, impliquant 48 hommes et 33 femmes, d'âge moyen  $60,6 \pm 17,1$  ans. Sont recensés 22 cas d'effets indésirables graves touchant 15 hommes et 7 femmes, d'âge moyen  $73,9 \pm 11,9$  ans. Parmi les risques importants identifiés du PGR, les effets semblables au chikungunya, auxquels nous avons associé les effets de réactogénicité systémique, sont les plus fréquents. Certains cas graves chez des sujets âgés avec comorbidités ont conduit à retenir des signaux, à l'origine d'une réévaluation européenne en juillet 2025 : les cas d'encéphalopathie/encéphalite, dont un cas d'évolution fatale, mais aussi un risque de chute. Ces observations comportaient également des effets indésirables inattendus, notamment des cas de thrombopénie et d'insuffisance rénale aiguë. Les données collectées en France sur cette période sont insuffisantes pour documenter les risques importants potentiels et les données importantes manquantes listés par le PGR. En revanche, un effet indésirable grave et inattendu a été mis en évidence : il s'agit d'un cas de microangiopathie thrombotique pour lequel le rôle du vaccin ne peut être exclu ; le vaccin intervenant *a minima* comme facteur déclenchant. Par ailleurs, des cas de mésusage dans un contexte d'immunosuppression ont été rapportés et cet aspect a été listé parmi les événements à surveiller lors des analyses intermédiaires. Le laboratoire a recueilli 4 cas d'erreur médicamenteuse concernant l'âge, la voie d'administration et la préparation du vaccin, sans apparition d'effets indésirables graves et/ou inattendus.

#### **4- Conclusions**

Les signaux issus de l'analyse des cas de pharmacovigilance et identifiés par le CRPV rapporteur, ont été confirmés lors de la réévaluation européenne de la balance bénéfique/risque menée au titre de l'article 20. Cette réévaluation a également intégré certains effets indésirables que nous avons envisagés de placer sous surveillance. Ainsi les effets indésirables neurologiques graves (encéphalite, encéphalopathie), les risques de chute survenant dans le cadre d'effets semblables au chikungunya, en particulier chez des sujets âgés de 65 ans et plus, et les thrombopénies ont été mentionnés dans le RCP avec des mises en garde pour une évaluation attentive du rapport bénéfique/risque chez les sujets  $\geq 65$  ans et/ou chez les patients présentant des comorbidités, notamment mal équilibrées. Depuis cette réévaluation européenne, aucun nouveau signal n'a été détecté.

Certains effets indésirables ou situations restent à surveiller : la survenue de microangiopathie thrombotique, d'insuffisance rénale et de vertige, le mésusage de ce vaccin atténué dans un contexte d'immunosuppression et la sécurité d'emploi chez les patients  $\leq 65$  ans fragiles avec comorbidités ou une maladie sous-jacente grave ou évolutive. Enfin les données relatives à la sécurité d'emploi à long terme doivent être complétées.

Ces éléments plaident en faveur de la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance. Toutefois, la diminution de l'exposition au niveau international avec la suspension de la licence d'IXCHIQ depuis le mois d'août 2025 aux États-Unis et la fin de la situation épidémique dans les territoires ultramarins français, parallèlement à la mise à disposition d'un second vaccin à pseudo-particules virales contre le chikungunya, doit faire discuter la pertinence de la prolongation de cette enquête par rapport à un suivi de routine, gardant la possibilité de réactiver l'enquête si nécessaire, en y associant un recueil rigoureux de l'exposition au vaccin.

## I. Introduction

	<b>PRINCEPS</b>
<b>Nom commercial</b>	<b>IXCHIQ</b>
<b>DCI</b>	virus du chikungunya (CHIKV), souche $\Delta$ 5nsP3 (vivant, atténué)
<b>Classe ATC</b>	<b>J07BX07</b>
<b>Excipient(s) à effet notoire<sup>1</sup></b>	
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	<b>Poudre et solvant pour solution injectable</b>
<b>Classe pharmacologique</b>	<b>Vaccins Viraux</b>
<b>Indication(s)</b>	IXCHIQ est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya (CHIKV) chez les personnes âgées de 12 ans et plus. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.
<b>Procédure d'enregistrement et pays CHMP/PRAC rapporteur le cas échéant</b>	Centralisée CHMP Rapporteur Pays-Bas /Co-rapporteur Irlande PRAC Rapporteur Allemagne / Co-rapporteur Belgique
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	<b>VALVENA</b>
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	<b>28/06/2024</b>
<b>Date de commercialisation en France</b>	<b>Le 18/11/2024</b>
<b>Remboursement</b>	<b>SMR modéré, ASMR mineur</b> <b>Avis favorable le 19/03/2025 au remboursement chez les 18 ans ou plus conditionné à sa réévaluation dans un délai de 2 ans (pharmacovigilance et données d'efficacité en vie réelle)</b>

<sup>1</sup> Selon les critères définis au niveau européen, cf. liste des excipients à effet notoire et recommandations disponibles sur le site de l'EMA : <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human-use>

## II. Généralités sur IXCHIQ, vaccin vivant atténué, virus du chikungunya, souche $\Delta 5nsP3$

### A. Données de pharmacodynamie

Le virus du chikungunya (CHIK V) est un alphavirus enveloppé à ARN simple brin, de la famille des *Togaviridae*, transmis principalement par les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (Figure 1) [1].

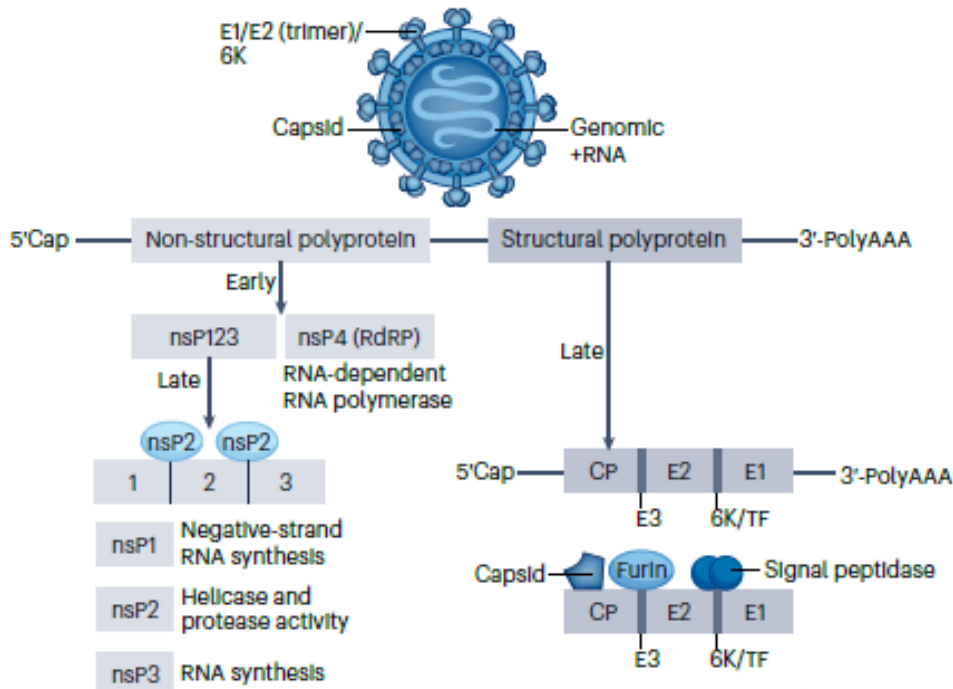


Figure 1 : Structure du virus du chikungunya [1]

Ce virus arthritogène est responsable du chikungunya, se manifestant par une infection fébrile aiguë associant une fièvre, des polyarthralgies et une éruption, qui peut évoluer chez plus de 30% des malades vers une forme chronique au-delà de 3 mois, caractérisée par des polyarthralgies et/ou une polyarthrite, invalidantes avec altération de la qualité de vie (Figure 2).

Des formes graves sont décrites, notamment aux deux âges extrêmes :

- des infections néonatales graves, potentiellement fatales, après une transmission verticale lors d'une virémie au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre notamment en péri-partum (50% de risque), avec encéphalopathie, convulsions, thrombopénie, et des séquelles [2]
- des complications graves incluant des atteintes neurologiques associées à un recours aux soins intensifs et au décès (encéphalites, méningoencéphalites, syndrome de Guillain Barré, névrite optique), cardiaques (myocardite), hépatiques ou rénales chez le sujet âgé, notamment avec comorbidités et chez le patient immunodéprimé. [3]

Les autres facteurs de risque des formes graves et de décès pendant la phase aiguë de l'infection par le chikungunya sont des pathologies chroniques notamment cardiovasculaires, métaboliques, rénales et respiratoires, l'obésité, ainsi que la résilience du système de santé et certains génotypes viraux (ECSA et Asiatique) [4].

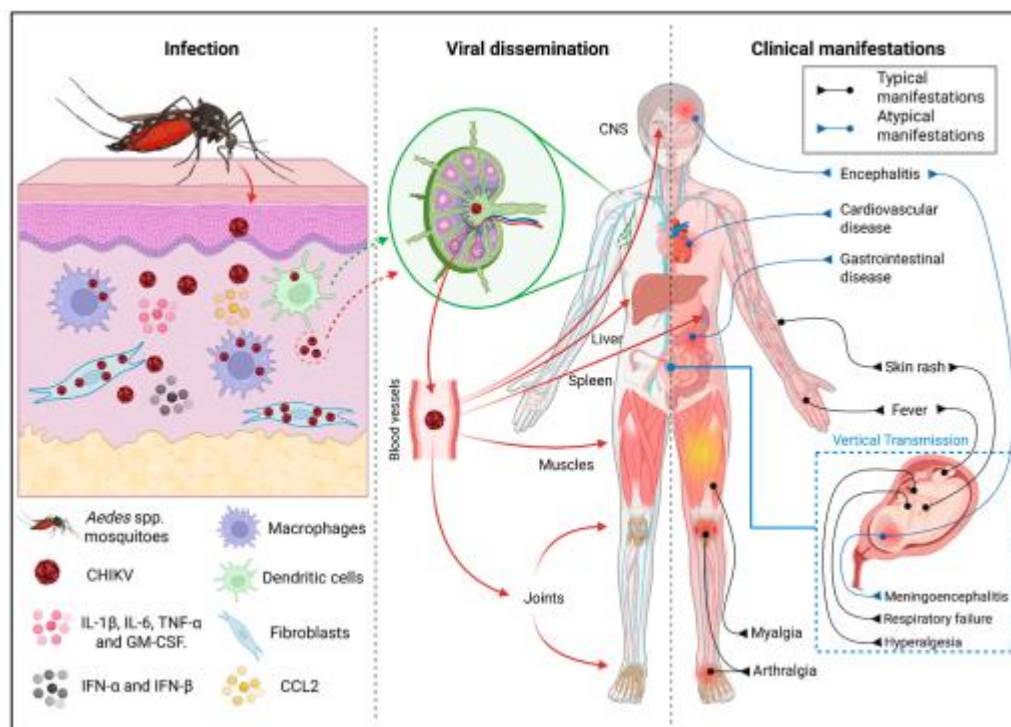


Figure 2 : Infection, dissémination et manifestations cliniques du chikungunya [5]

L'expansion du chikungunya est favorisée par la mondialisation, le changement climatique et l'adaptation génétique du virus à ses vecteurs, ce qui augmente le risque d'épidémies dans de nouvelles régions jusque-là indemnes. La prévention repose sur la lutte antivectorielle et la surveillance épidémiologique, particulièrement dans les zones tropicales et subtropicales où le virus est endémique ou en expansion.

Aucun traitement antiviral spécifique contre le chikungunya ne dispose actuellement d'une autorisation de mise sur le marché. La prise en charge de l'infection est donc symptomatique, reposant sur les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'hydratation à la phase aiguë, voire des antirhumatismes modificateurs de la maladie dans les formes chroniques. Un repositionnement de molécules ayant montré une activité inhibitrice *in vitro* sur le virus ou dans des modèles animaux nécessite des essais cliniques démontrant leur efficacité clinique. Des inhibiteurs de la méthyltransférase virale et des anticorps monoclonaux neutralisant le virus (anti-E1) ou inhibant la liaison du virus avec son récepteur cellulaire (MXR8) sont également à l'étude [1, 6, 7, 8]

Devant l'absence de traitement spécifique, avec des conditions favorables à la diffusion mondiale d'un virus à l'origine d'épidémies imprévisibles ayant un impact significatif sur les systèmes de santé, des vaccins ont été développés.

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 (Figure 1) 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 réplicatif du virus tout en induisant une réponse immunitaire protectrice chez le patient (seuil de séropositivité fixé à 150  $\mu$ PRNT50 - titres d'anticorps neutralisants anti-CHIKV). Il n'existe pas, à ce jour, d'étude ayant évalué l'efficacité clinique du vaccin IXCHIQ.

Les études reposent sur des données d'immunogénicité réalisées chez des adultes séronégatifs. 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 (Figure 3) et a été confirmé avec une étude séro-épidémiologique réalisée aux Philippines. L'étude de Yoon et al. a mis en évidence qu'un titre en

anticorps neutralisants  $\geq 10$  (mesuré par la méthode PRNT80) était associé à une protection complète (100 %) des sujets contre une infection symptomatique par le CHIKV aux Philippines, au cours d'une épidémie entre 2012 et 2013. Ces résultats corroborent le seuil prédictif de protection précédemment établi chez le primate non-humain. Ce seuil a été utilisé pour évaluer l'efficacité du vaccin dans le cadre du développement clinique du vaccin IXCHIQ [9, 10].

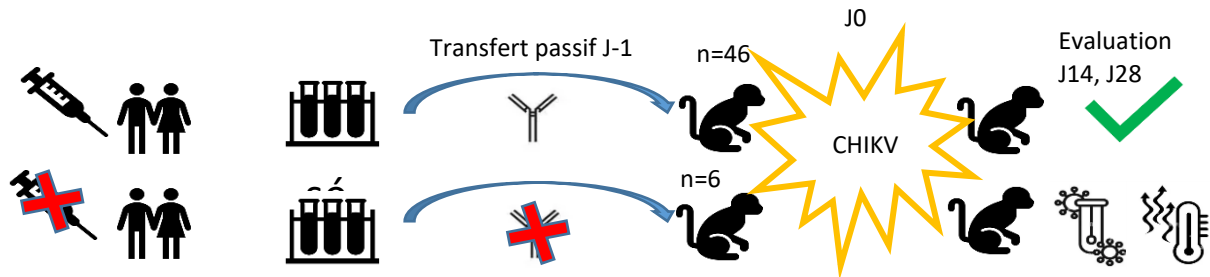


Figure 3 : Méthode de détermination du titre protecteur d'anticorps neutralisants

## **B. Données pharmacocinétiques**

Non applicable

## **C. Population cible, indication(s) et posologie**

**Indication de l'AMM :** Le vaccin IXCHIQ a obtenu une AMM européenne centralisée le 28 juin 2024 dans 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. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

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.

**Recommandation d'utilisation du vaccin IXCHIQ dans le contexte épidémique de chikungunya dans les territoires de La Réunion et de Mayotte – HAS – 05/03/2025** (lien : [Haute Autorité de Santé - Épidémie de chikungunya : utilisation du vaccin IXCHIQ à La Réunion et à Mayotte](#)) :

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), avec 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.

## **D. Condition de prescription et de délivrance en France**

Inscrit sur la Liste I

## E. Avis de la HAS

Résumé des avis de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS depuis le début de la période de la présente enquête :

Avis CT HAS [lien : <a href="#">Haute Autorité de Santé - IXCHIQ (Vaccin contre le chikungunya, vivant, atténué) - Chikungunya</a> ]	
Date de l'avis	19/03/2025, mis en ligne le 04/04/2025
Nature de la demande	Inscription
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
Recommandations particulières	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 : <ul style="list-style-type: none"><li>- les personnes de 65 ans et plus, notamment celles avec des comorbidités (hypertension artérielle, diabète, maladies cardiovasculaires, respiratoires, rénales, hépatiques et neurovasculaires),</li><li>- puis les personnes âgées de 18 à 64 ans avec comorbidités,</li><li>- ainsi que les professionnels de lutte antivectorielle.</li></ul>
SMR	Modéré
ASMR	IV (mineur)

Avis CT HAS [lien : <a href="#">Haute Autorité de Santé - Épidémie de chikungunya : utilisation du vaccin IXCHIQ à La Réunion et à Mayotte</a> ]	
Date de l'avis	Modifié le 25/04/2025, mis en ligne le 26/04/2025
Nature de la demande	Recommandation vaccinale – Avis urgent
Recommandations particulières	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 : <ul style="list-style-type: none"><li>- les personnes de 65 ans et plus, notamment celles avec des comorbidités (hypertension artérielle, diabète, maladies cardiovasculaires, respiratoires, rénales, hépatiques et neurovasculaires),</li><li>- puis les personnes âgées de 18 à 64 ans avec comorbidités,</li><li>- ainsi que les professionnels de lutte antivectorielle.</li></ul>

<p>Modifications le 25/04/2025</p>	<p><b>Principales conclusions de l'avis du 25 avril 2025</b></p> <p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Les éléments rapportés à la séance du 16 avril 2025 de l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ L'observation de six cas d'effets indésirables graves (EIG) dont cinq hospitalisations pour des manifestations cardiaques (n = 2) ou neurologiques (n = 4) survenus à la suite de la vaccination par IXCHIQ chez des personnes âgées de 65 ans et plus, qui sont toujours en cours d'investigation ;</li> <li>○ Les propositions de précaution à prendre chez les voyageurs âgés de 65 ans et plus.</li> </ul> </li> <li>• <b>Les données de pharmacovigilance transmises par l'ANSM le vendredi 25 avril à 16h30, indiquant</b> qu'à ce jour, 15 cas d'effets indésirables ont été identifiés dans la base nationale de Pharmacovigilance, dont trois EIG. Parmi eux, deux EIG avaient des tableaux neurologiques sévères ayant amené dans un cas à un décès. Ces cas sont à rapprocher des tableaux neurologiques rapportés par le centre pour le contrôle et la prévention des maladies américain (CDC).</li> <li>• <b>Le lien de causalité avec le vaccin</b> qui semble très vraisemblable pour deux cas d'EIG neurologiques d'après l'ANSM, compte-tenu du délai d'apparition des symptômes après la vaccination, des symptômes présentés par les patients et de la mise en évidence du virus vaccinal par PCR dans les prélèvements biologiques des patients.</li> </ul> <p><b>Conclusion</b></p> <p><b>Compte tenu des incertitudes actuelles sur la sécurité de ce vaccin dans cette population et ce malgré la persistance d'une forte épidémie à La Réunion, la HAS considère nécessaire de réévaluer la balance bénéfices/risques du vaccin IXCHIQ chez les sujets âgés de 65 ans et plus, et recommande de suspendre la vaccination contre le chikungunya avec le vaccin IXCHIQ, chez les sujets de 65 ans et plus et ce sur l'ensemble du territoire français dans l'attente de données complémentaires de pharmacovigilance, nationales ou internationales.</b></p>
------------------------------------	--

#### **F. Recommandations des sociétés savantes**

Non applicable (site de la SPILF consulté le 12/12/2025 : reprise des recommandations de l'HAS du 27/02/2025)

#### **G. Données sur le profil de sécurité des médicaments de la même classe pharmacologique ou ayant un mécanisme similaire**

Non applicable

## H. Plan de Gestion des Risques

1/ Plan de Gestion des Risques au 30/05/2024 [[Ixchiq; active substance: Chikungunya virus \(CHIKV\) Δ5nsP3 strain \(live, attenuated\)](#)]

<b>Risque(s) important(s) identifié(s)</b>	Effets indésirables semblables au chikungunya
<b>Risque(s) important(s) potentiel(s)</b>	Arthrite induite par le vaccin
	Evénements cardiaques
	Sécurité d'emploi chez la femme enceinte ou allaitante
<b>Donnée(s) manquante(s) importante(s)</b>	Sécurité d'emploi chez les patients avec une maladie auto-immune ou inflammatoire
	Sécurité d'emploi chez les patients fragiles avec une pathologie sous-jacente aiguë ou évolutive, instable ou non contrôlée, ex : maladie cardiovasculaire, respiratoire, neurologique, psychiatrique ou rhumatologique
	Sécurité d'emploi à long terme
	Administration concomitante avec d'autres vaccins

2/ Plan de Gestion des Risques au 09/07/2025, après la réévaluation Européenne selon Article 20\* [[ixchiq-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](#)]

<b>Risque(s) important(s) identifié(s)</b>	Effets indésirables semblables au chikungunya <b>Risque accru d'effets indésirables graves chez les sujets ≥ 65 ans avec comorbidités</b>
<b>Risque(s) important(s) potentiel(s)</b>	Arthrite induite par le vaccin
	Evénements cardiaques
	Sécurité d'emploi chez la femme enceinte ou allaitante
<b>Donnée(s) manquante(s) importante(s)</b>	Sécurité d'emploi chez les patients avec une maladie auto-immune ou inflammatoire
	Sécurité d'emploi chez les patients fragiles avec une pathologie sous-jacente aiguë ou évolutive, instable ou non contrôlée, ex : maladie cardiovasculaire, respiratoire, neurologique, psychiatrique ou rhumatologique
	Sécurité d'emploi à long terme
	Administration concomitante avec d'autres vaccins
	<b>Sécurité d'emploi chez les sujets de 12 à 64 ans avec une pathologie sous-jacente altérant ou modifiant sa réponse immunitaire, ex : cancer, diabète, maladie cardiovasculaire, maladies auto-immunes, hémopathie, hépatopathie chronique, maladie rénale chronique</b>

\* L'Article 20 désigne la procédure réglementaire permettant à l'Agence Européenne du Médicament de réévaluer le rapport bénéfice/risque d'un médicament sur le marché européen en cas de préoccupations majeures concernant sa sécurité d'emploi ou son efficacité (Règlement CE n°726/2004). Pour le vaccin Ixchiq cette procédure a été initiée le 05/05/2025 à la demande de la Commission Européenne au vu des cas d'effets indésirables graves rapportés en France et aux Etats-Unis (lien : [ixchiq-article-20-procedure-notification\\_en.pdf](#)).

### III. Contexte/Objectifs/Périmètres

Le virus du chikungunya (CHIKV) a circulé sur l'île de La Réunion à partir du mois d'août 2024 et le territoire a été déclaré en situation épidémique le 13/01/2025. Face à cette épidémie à La Réunion et alors qu'un premier vaccin a une autorisation de mise sur le marché depuis l'été 2024 (IXCHIQ, vaccin vivant atténué), 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. Au vu notamment des données disponibles et du nombre de doses du vaccin IXCHIQ mobilisables à court et moyen termes, la HAS a recommandé en date du 5 mars 2025 ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3594168/fr/epidemie-de-chikungunya-quelle-strategie-vaccinale-a-la-reunion-et-a-mayotte](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3594168/fr/epidemie-de-chikungunya-quelle-strategie-vaccinale-a-la-reunion-et-a-mayotte)) de vacciner, en priorité, à la Réunion d'abord, puis à Mayotte, les personnes à risque de formes graves et /ou chroniques, n'ayant jamais eu par le passé de diagnostic clinique ou biologique d'infection par le virus de chikungunya, c'est-à-dire :

- les personnes âgées de 65 ans et plus, notamment celles présentant des comorbidités,
- puis les adultes de 18 ans et plus présentant des comorbidités,
- la HAS a ajouté également à la liste des populations éligibles à la vaccination à court terme les professionnels de la lutte antivectorielle, en raison du rôle indispensable dans la gestion de l'épidémie et de leur exposition particulière aux moustiques.

Parallèlement à la mise en œuvre de cette campagne de vaccination une enquête officielle de pharmacovigilance relative aux vaccins contre le chikungunya a été ouverte le 8 avril 2025.

A noter : un autre vaccin contre le chikungunya vaccin Vimkunya développé par le laboratoire Bavarian Nordic, a obtenu une AMM européenne en février 2025 et a été mis à disposition en France le 17/06/2025. Il a été intégré dans l'enquête de pharmacovigilance sur les vaccins contre le chikungunya en décembre 2025.

### IV. Méthodes

#### A. Données issues de la BNPV

Ce rapport présente tous les cas d'effets indésirables graves ou non impliquant IXCHIQ comme suspect ou en interaction enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) depuis la mise à disposition jusqu'au 30/09/2025 inclus, ainsi que le listing des cas marquants.

Il n'a pas été possible d'obtenir la détection automatisée du signal dans la BNPV pour IXCHIQ car ce vaccin n'est pas encore intégré dans la base fournie par Bordeaux sur laquelle est effectuée la détection automatisée.

#### B. Données du laboratoire

Le 17/11/2025, le laboratoire Valneva France devait fournir sur la période allant de la commercialisation d'IXCHIQ jusqu'au 30/09/2025 :

- Le line listing des cas graves et non graves issus de la notification spontanée et de la littérature, sans les cas des CRPV. Le laboratoire a transmis le 17/11/2025 uniquement les 4 cas sur la période allant du 17/04/2025 (date de la lettre de mise en enquête) au 30/09/2025. Sur notre demande, Valneva nous a adressé le 12/12/2025 les 19 cas reçus depuis la commercialisation en France, dont un cas grave, doublon d'un cas des CRPV, qui ne devait pas être transmis.
- Les fiches CIOMS des cas graves issus de la notification spontanée et de la littérature, sans les cas des CRPV, non applicable puisque le laboratoire n'a transmis que des cas non graves à l'exception du doublon
- Les données d'exposition avec la méthode de calcul
- La dernière version du PSUR et du PGR
- Une revue de la littérature
- Les résultats de la détection automatisée du signal : l'envoi du 17/11/2025 ne comportait qu'un résumé des signaux analysés dans le cadre de l'Article 20 au niveau Européen. Nous avons donc demandé

les données de la DAS réalisée dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire, résultats auxquels nous n'avons eu accès qu'à partir du 08/12/2025.

### C. Données de la littérature

Une recherche bibliographique dans la base de données PubMed a été réalisée la dernière fois le 16/12/2025 avec les mots clés : « *Ixchiq - live attenuated vaccine chikungunya - vaccination chikungunya and safety* ».

### D. Autres

Nous avons consulté la base de données de pharmacovigilance de l'OMS VigilLyze le 15/12/2025.

## V. Résultats

### A. Données nationales

#### a. Chiffres de vente et données d'exposition au 30/09/2025 transmises par Valneva le 17/11/2025

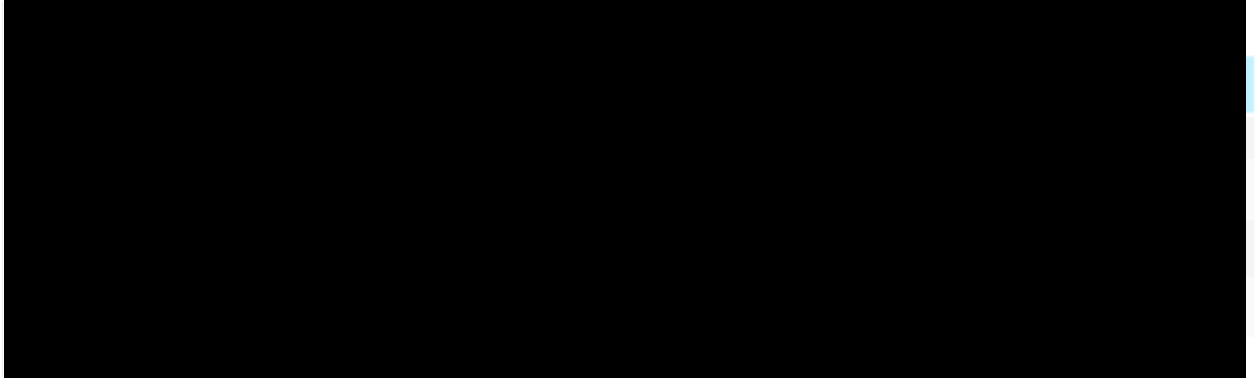
On rappelle que le début officiel de la campagne de vaccination à la Réunion est le 07/04/2025 et que la contre-indication temporaire chez les personnes  $\geq 65$  ans en date du 26/04/2025, a été levée par l'EMA le 11/07/2025. Le laboratoire ne dispose pas de l'évolution mensuelle des administrations des vaccins, mais indique que les vaccinations via l'ARS ont quasiment stoppé complètement le 25/04/2025, dès la décision de l'HAS de suspendre la vaccination chez les  $\geq 65$  ans. Selon ces estimations 76% des doses administrées chez les  $\geq 65$  ans l'ont été à La Réunion et cette tranche d'âge représente 53% des doses administrées en France.

Tableau 1 : Données d'exposition en France au 30/09/2025 selon les territoires et les tranches d'âge

Territoire	Source	Doses fournies par Valneva	Doses Fournies par Valneva sans excursion de température	Estimation du nombre de doses livrées à l'hôpital ou en pharmacie d'officine	Estimation du nombre de doses administrées à l'hôpital ou en ville (via les pharmacies d'officine)	Estimation du nombre de doses $\geq 65$ ans
La Réunion	ARS via les grossistes répartiteurs livrées entre le 01/04 et le 16/04/2025	■	■	■	■	■
Mayotte	(transfert de La Réunion à Mayotte)	■	■	■	■	■
La Réunion	Pharmacies d'officine livrées à partir du 13/12/2024	3 330	2 810	2 456	2 456	737
La Réunion	CHU La Réunion livraison le 17/03/2025	1 600	1 600	1 600	1 204 entre le 17/03 et le 25/04/2025	0
France Hexagonale et autres	CVI, Pharmacies d'officine via	7 892	7 892	7 742	7 742	2 323

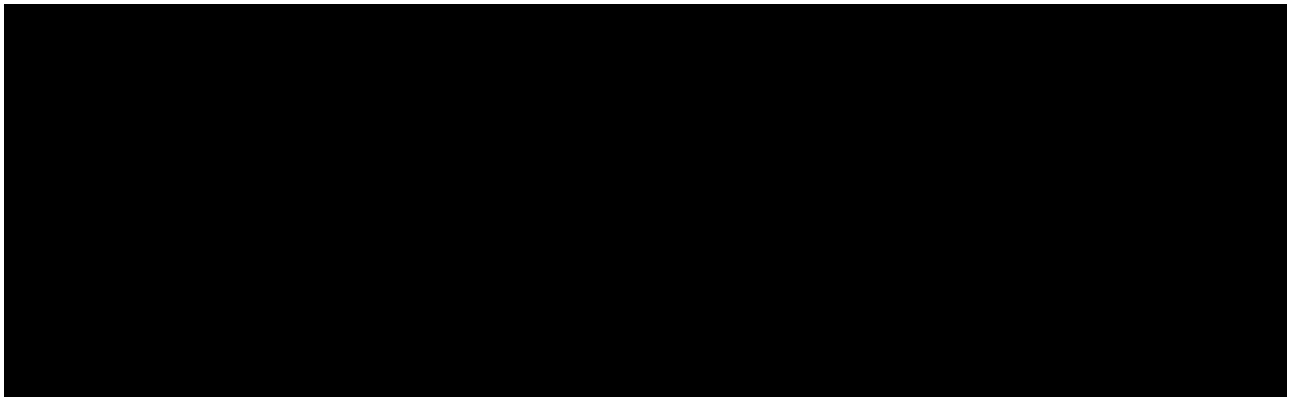
Territoires Ultra-marins	grossistes répartiteurs					
<b>Total France</b>		████	████	████	████	████

Tableau 2 : Données d'exposition au 13/05/2025 au niveau international et par tranches d'âge transmises par Valneva dans le cadre de l'Article 20



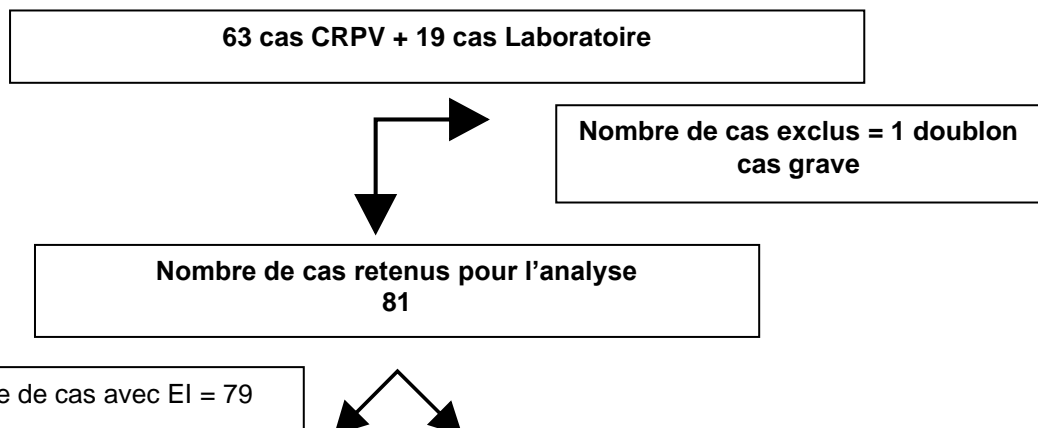
L'estimation de █████ doses administrées au total aux personnes ≥ 65 ans sur le territoire français du 13/05/2025 reste assez proche de l'estimation de █████ doses au 30/09/2025, avec une sous-estimation du nombre de sujets ≥ 65 ans vaccinés à La Réunion en mai 2025 lors des réponses à l'EMA pour l'Article 20. Il existait aussi peut-être des imprécisions sur les territoires concernés car on retrouvait █████ doses administrées aux < 65 ans dans l'Hexagone, qui pourraient correspondre aux doses du CHU La Réunion (?).

Tableau 3 : Données d'exposition au 15/08/2025 au niveau international et par tranches d'âge mentionnées dans le rapport de la FDA



Si on se base sur les derniers chiffres à notre disposition au niveau international, les personnes ≥ 65 ans vaccinées par Ixchiq en France représenteraient la moitié de l'exposition au niveau international dans cette tranche d'âge.

b. Présentation générale des cas notifiés période du 18/11/2024 au 30/09/2025



Nombre de cas sans EI associé = 2

Figure 4. Logigramme de sélection des cas

Tableau 4 : Répartition des cas notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance et au laboratoire au 30/09/2025

	CRPV	Laboratoire(s)	TOTAL
<b>Nombre de cas totaux reçus</b>	63	19	82
<b>Nombre de cas exclus de l'analyse</b>		1	1
<b>Dont nombre de doublons</b>		1	
<b>Nombre de cas analysés</b>	63	18	81
~ cas médicalement confirmés	50	11	61
~ cas non médicalement confirmés	13	7	20
<b>Nombre de cas avec effets indésirables</b>	63	16	79
<b>Nombre de cas graves</b>	22	0	22
• Nombre de cas de décès	3	0	3
• Nombre d'EI	71	0	71
<b>Nombre de cas sans effet indésirable</b>	0	2	2
• nombre de cas d'erreur sans EI	0	2	2
• nombre de cas de mésusage/usage hors AMM sans EI	0	0	0
• nombre de grossesse sans EI	0	0	0
<b>Données démographiques globales</b>			
Age moyen ± écart type	64,7 ± 15,0	43,5 ± 14,8	60,6 ± 17,1
Inconnu	1	3	4
< 12 ans	0	1	1
12 à 17 ans	0	0	0
18 à 45 ans	10	7	17
46 à 64 ans	13	6	19
65 à 74 ans	22	1	23
75 à 84 ans	14	0	14
≥ 85 ans	3	0	3
Inconnu	1	3	4
Sexe			
Masculin	36	12	48
Féminin	27	6	33
Sex-ratio			1,5
<b>Données démographiques des 22 cas graves</b>			
Age moyen ± écart type			73,9 ± 11,9
Inconnu			0
18 à 45 ans			1
46 à 64 ans			3
65 à 74 ans			6
75 à 84 ans			9
≥ 85 ans			3
Sexe			
Masculin			15
Féminin			7
Sex-ratio			2,1

Tableau 5 : Estimation du taux de notification

	Nombre de cas	Taux de notification pour 1000 doses estimées administrées	IC95%
Cas au total	81	4,5	[3,5-5,4]
Cas graves	22	1,2	[0,7-1,7]
Décès	3	0,17	[0-0,35]
Cas à La Réunion	43	4,1	[2,9-5,4]
Cas ≥ 65 ans	40	4,2	[2,9-5,4]

c. Répartition MedDRA des EI dans les cas notifiés (laboratoire(s) et CRPV), période du 12/11/2024 au 30/09/2025

Les 81 cas analysés comprennent 290 effets indésirables, se répartissant par Système Organ Class (SOC) selon le diagramme ci-dessous (Figure 5). Les SOC les plus représentés sont les « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », les « Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif », puis les « Affections du système nerveux » ce qui est cohérent avec des effets indésirables CHIK-like ou de réactogénicité.

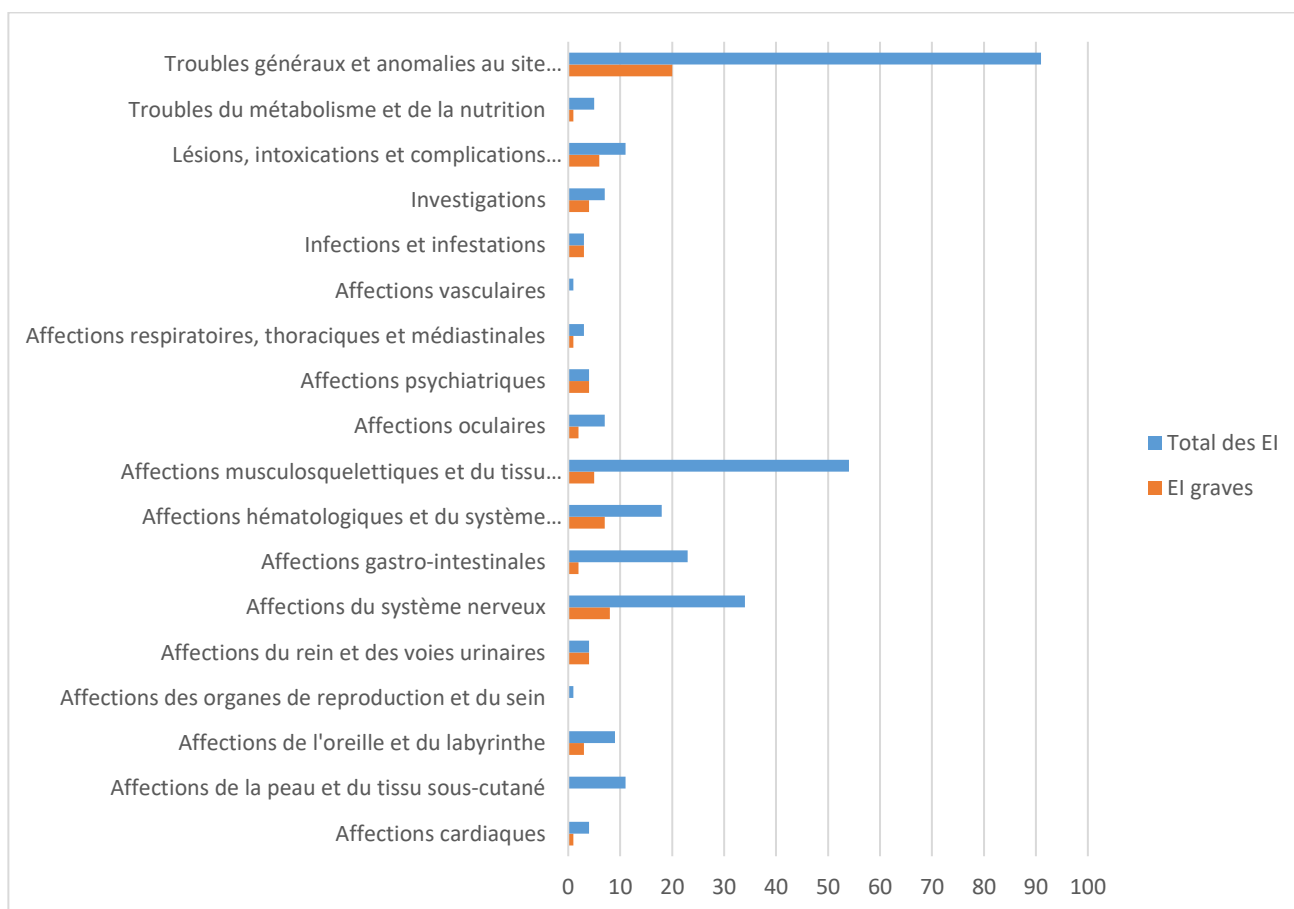


Figure 5 : Répartition des effets indésirables par Système Organ Class

d. Analyse qualitative détaillée des cas d'intérêt avec EI notifiés (laboratoire(s) et CRPV), période de la mise à disposition au 30/09/2025

**d.1. Décès :**

**3 cas de décès ont été rapportés sur la période chez des patients âgés ≥ 75 ans présentant des comorbidités ; deux d'entre ont été transmis selon la procédure des cas marquants.**

Il s'agit d'un cas marquant d'encéphalite d'évolution fatale sur altération de l'état général, insuffisance rénale aiguë, dégradation neurologique et respiratoire, chez un patient âgé de 80-90 ans ayant des comorbidités contrôlées, cardiovasculaires, métaboliques et respiratoires. La chronologie d'apparition à J2 après la vaccination, de signes cliniques CHIK-like (fièvre > 38°C, asthénie, polyarthralgies), la mise en évidence de la souche vaccinale (RT-PCR par technique de séquençage) dans le sang et le liquide céphalo-rachidien et le bilan étiologique négatif (scanner TAP, IRMc, sérologies négatives (syphilis, VHB, le VHC le VIH), PCR dans le LCR négatives (Dengue, Méningocoque/pneumo/Haemophilus influenzae, Entérovirus, Paréchovirus, Leptospires, HSV/VZV), encéphalopathies urémique et toxique écartées) rendent plausible l'imputabilité d'IXCHIQ. Ce cas a été publié et l'article détaille la méthode RT-PCR d'amplification de l'ARN viral dans le plasma et le LCR précisant les amorces utilisées pour cibler le génome du CHIKV, puis l'identification de la souche vaccinale sur les prélèvements positifs, par technique de séquençage nouvelle génération avec des amorces du CHIKV, sur un appareil MinION (Oxford Nanopore Technologies) et comparaison à la souche épidémique circulant à la Réunion en 2024-2025 [11].

Les deux autres cas, dont un cas marquant, sont survenus chez des patients âgés, fragiles avec de multiples comorbidités. Ces deux cas nous semblent à rapprocher du fait de la décompensation rapide, J2 à J3, après la vaccination par IXCHIQ de l'état neurologique sous-jacent – [REDACTED]

[REDACTED] – et des symptômes similaires marqués par une asthénie, une anorexie, une altération de l'état général, une insuffisance rénale, une lymphopénie et une probable pneumopathie d'inhalation chez ces deux patients présentant des troubles de la déglutition. Dans un cas, une virémie à la souche vaccinale a été documentée (RT-PCR par technique de séquençage). Pour le second patient, la PCR CHIK n'a pas été réalisée, mais les PCR gripes A et B, VRS et SARS-CoV-2 étaient négatives. A partir de ces données, l'imputabilité du vaccin IXCHIQ ne peut pas être exclue.

➔ Lors de notre rapport de synthèse périodique daté du 13/06/2025, portant sur les cas rapportés jusqu'au 02/06/2025 (lien en Annexe), les patients de 65 ans et plus avaient 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 avaient fait soulever 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. Les effets indésirables chez des sujets < 65 ans, avec une maladie sous-jacente neurologique sévère, avaient été listés comme effets indésirables à surveiller (cf paragraphe ci-dessous d.2. Effets indésirables semblables au Chikungunya).

**d.2. Analyse des EI selon le Plan de Gestion des Risques implémenté le 24/09/2025**

- **Risques importants identifiés**
  - **Effets indésirables semblables au chikungunya (CHIK-like)**

La définition des effets indésirables semblables au chikungunya est l'apparition dans les 30 jours suivant la vaccination, quels que soient le délai, la sévérité et la durée des symptômes :

- d'une fièvre ≥ 38°C

ET

- au moins d'un des symptômes suivants : Arthralgie/arthritis, fatigue, frissons, douleur, œdème périphérique, céphalées, « étourdissement », paresthésie, myalgie, dorsalgie, éruption,

lymphadénopathie ; Troubles oculaires, ex : conjonctivite, rétinite, uvéite, névrite optique ; Effets cardiaques : tachycardie, arythmie, myocardite, douleur thoracique, palpitation, dyspnée, péricardite ; Signes neurologiques, ex : confusion, méningoencéphalite, neuropathie, méningite aseptique, encéphalite, syndrome de Guillain Barré, convulsion.

Ce risque est mentionné dans le RCP à la rubrique 4.4 et détaillé en 4.8.

Parmi les 81 cas actuellement recensés, 32 cas répondent à la définition d'EI CHIK-like, apparus 1 à 9 jours après la vaccination chez 23 hommes et 9 femmes, âgés en moyenne de  $62 \pm 17$  ans. Il existe 35 cas codés avec le terme « fièvre », mais 5 cas n'entrent pas strictement dans la définition, et 2 cas pour lesquels au contraire on retrouve dans le commentaire une fièvre  $\geq 38^\circ\text{C}$  associée à une asthénie et des céphalées dans un cas et des arthralgies dans le second cas.

Neuf cas présentent un critère de gravité :

- Le cas de décès dans le contexte d'encéphalite,
- 6 hospitalisations, dont un cas d'encéphalopathie et deux de ces cas ont été transmis selon la procédure des cas marquants,
- 1 cas avec séquelles car les polyarthralgies persistaient 3 mois après leur apparition 2 jours après la vaccination – à noter que dans ce cas on ne bénéficie pas de la PCR Chikungunya et donc une infection par le virus sauvage n'est pas écartée,
- 1 autre situation médicale grave

Trois patients présentent un terrain immunodéprimé : [REDACTED]

Deux cas graves, notifiés le [REDACTED]/04/2025, d'effets CHIK-like survenus chez des patients âgés de plus de 80 ans, avec comorbidités (cardiovasculaires, métaboliques, respiratoires, rénales) comportent des effets indésirables neurologiques à type d'encéphalite d'évolution fatale et d'encéphalopathie. A ces deux cas initiaux, est venu s'ajouter un troisième cas d'encéphalopathie documentée à l'électroencéphalogramme, et associée à des symptômes CHIK-like (mais avec un RT-PCR négative à J9 dans le sang et le LCR) chez un patient de 70-80 ans [REDACTED], facteurs confondants ou au contraire favorisants. Ces cas ont été rapprochés des 4 effets indésirables neurologiques graves signalés par le Centers for Disease Control and Prevention aux Etats-Unis (cf paragraphe B. Données internationales, e. Données américaines).

➔ **Dans l'attente de données complémentaires de pharmacovigilance, la survenue d'encéphalopathie/encéphalite chez des sujets âgés et avec comorbidités, dont un cas d'évolution fatale (cf d.1. Décès, et rapport de synthèse périodique IXCHIQ n°2 du 13/06/2025, lien en Annexe), a conduit l'HAS à suspendre dès le 25/04/2025, la vaccination contre le chikungunya avec le vaccin IXCHIQ chez les sujets de 65 ans et plus, avec ou sans comorbidité, sur l'ensemble du territoire français.**

**Dans le rapport de synthèse périodique daté du 13/06/2025 (lien en Annexe), l'analyse de pharmacovigilance a identifié ces observations comme un signal potentiel considéré de Force élevée et de Niveau de risque important - signal clos après validation par l'Article 20 (cf paragraphe VI Discussion, A. Signaux clos et effets indésirables validés)**

A ces EI CHIK-like, s'ajoutent 32 cas de réactogénicité systémique au vaccin associant des effets indésirables décrits dans la monographie (arthralgie (14), fatigue/asthénie (13), myalgie (10), céphalée (10), malaise (6), fièvre (5), lymphadénopathie (4), douleur oculaire (3), nausées (4), douleur abdominale (2), vomissement (1) diarrhée (2), frissons (1)) et un effet inattendu d'otalgie (1) – à noter que deux cas ont été codés comme « syndrome grippal » et un cas « événement de réactogénicité ». Ces observations concernent 16 hommes et 16 femmes, d'âge moyen  $55 \pm 17$  ans, avec une chronologie évocatrice ; les délais de survenue allant de 30 minutes à 6 jours. Six cas sont graves, dont 4 cas d'autres situations médicales graves et 2 hospitalisations de patients âgés de plus de 80 ans. Le premier patient a présenté un malaise dans un contexte fébrile, avec une chute et station au sol  $\geq 4$  heures avec une RT-PCR Chikungunya positive, mais qui l'absence de séquençage et dans un contexte [REDACTED] ne permet pas d'écartier une infection par le virus sauvage. Le second patient a été hospitalisé deux jours pour l'apparition d'arthralgies intenses au niveau des membres associées à des myalgies et une asthénie, d'évolution favorable en une semaine.

Parmi les cas graves de CHIK-like, dont le cas d'encéphalite d'évolution fatale, et les effets de réactogénicité systémique, sont comptabilisés au total 7 cas de chute, dont 6 graves, survenue entre J1 et J5 de la vaccination chez des patients âgés de 62 à 85 ans. Un autre dossier décrivait chez un patient de [REDACTED] ans, des malaises

répétés avec perte de connaissance, et des difficultés à se maintenir debout dans un contexte d'asthénie croissante.

→ **Ce risque de chute nous a fait retenir un signal potentiel considéré de Force élevée et de Niveau de risque important du fait de la gravité potentielle chez le sujet âgé et de la difficulté de réduire le risque à distance de l'acte vaccinal** (cf rapport de synthèse périodique IXCHIQ n°2 du 13/06/2025, lien en Annexe) : signal **clos après validation par l'Article 20** (cf paragraphe VI Discussion, A. Signaux clos et effets indésirables validés)

Par ailleurs :

→ **4 patients ont présenté une thrombopénie (entre 47 G/L et 126 G/L) dans ce contexte d'effets CHIK-like et/ou de réactogénicité au vaccin, ce qui nous avait amené à recommander de surveiller cet effet indésirable dans la synthèse périodique** (cf rapport de synthèse périodique IXCHIQ n°2 du 13/06/2025, lien en Annexe) : **effet indésirable dorénavant listé dans le RCP** (cf paragraphe VI Discussion, A. Signaux clos et effets indésirables validés)

→ **une insuffisance rénale aiguë ou une altération de la fonction rénale est mentionnée dans 4 dossiers graves, dont 3 cas d'évolution fatale. L'expert neurologue a soulevé le rôle de la dégradation de la fonction rénale dans la gravité des effets indésirables neurologiques observés**, chez des patients âgés, polyopathologiques avec notamment un diabète ou une maladie cardiovasculaire, et polymédiqués. Les cas d'insuffisance rénale avaient donc été identifiés lors des analyses intermédiaires parmi les effets à surveiller. Pour l'instant, les insuffisances rénales n'ont pas été caractérisées ; [REDACTED] cf rapport de synthèse périodique IXCHIQ n°2 du 13/06/2025, lien en Annexe).

○ **Risque accru d'effets indésirables graves chez les sujets ≥ 65 ans avec comorbidités**

Parmi les 77 cas d'effets indésirables pour lesquels l'âge est connu, les patients ≥ 65 ans représentent 40 cas (52%), dont 33 à La Réunion (83%) ce qui est cohérent avec les recommandations vaccinales ciblant en premier lieu cette tranche d'âge et aux données d'exposition (53% des doses administrées sur l'ensemble du territoire chez les ≥ 65 ans et 76% des doses administrées chez les ≥ 65 ans l'ont été à La Réunion).

Globalement la moyenne d'âge est de  $60,6 \pm 17,1$  ans et pour les cas graves, elle augmente à  $73,9 \pm 11,9$  ans. Si on représente la répartition par âge de l'ensemble des cas notifiés au 30/09/2025 par rapport aux cas graves, selon les mêmes tranches d'âge que lors des essais cliniques, la proportion de cas graves augmente avec l'âge des patients : elle passe de 6% pour les 18-45 ans à 26% pour les 65-74 ans, 64% pour les 75-84 ans et 100% au-delà.

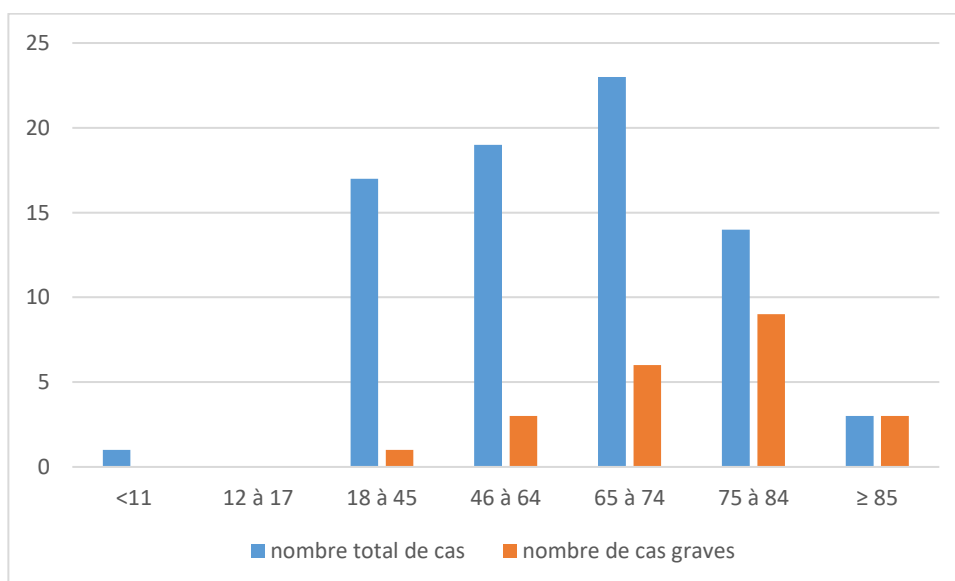


Figure 6 : Répartition de l'ensemble des cas et des cas graves par tranches d'âge (ans)

Quant à l'influence des comorbidités, si on s'attache aux seuls cas avec des antécédents mentionnés de comorbidités constituant un facteur de risque de gravité pour le chikungunya, (c'est-à-dire hypertension, diabète, maladie cardiovasculaire, respiratoire, rénale, hépatique, neurovasculaire, cancer, obésité) et avec la limite d'une bonne documentation de cet item (ex : aucun des cas non graves transmis par le laboratoire ne comporte cette information), sont comptabilisés 31 cas sur les 77 cas pour lesquels l'âge est documenté. Si la figure 6 ci-dessus illustre une augmentation de la part des cas graves avec l'âge, on observe également sur ce petit effectif, une augmentation de la part des cas graves chez les patients avec comorbidités quel que soit l'âge (Figure 7).

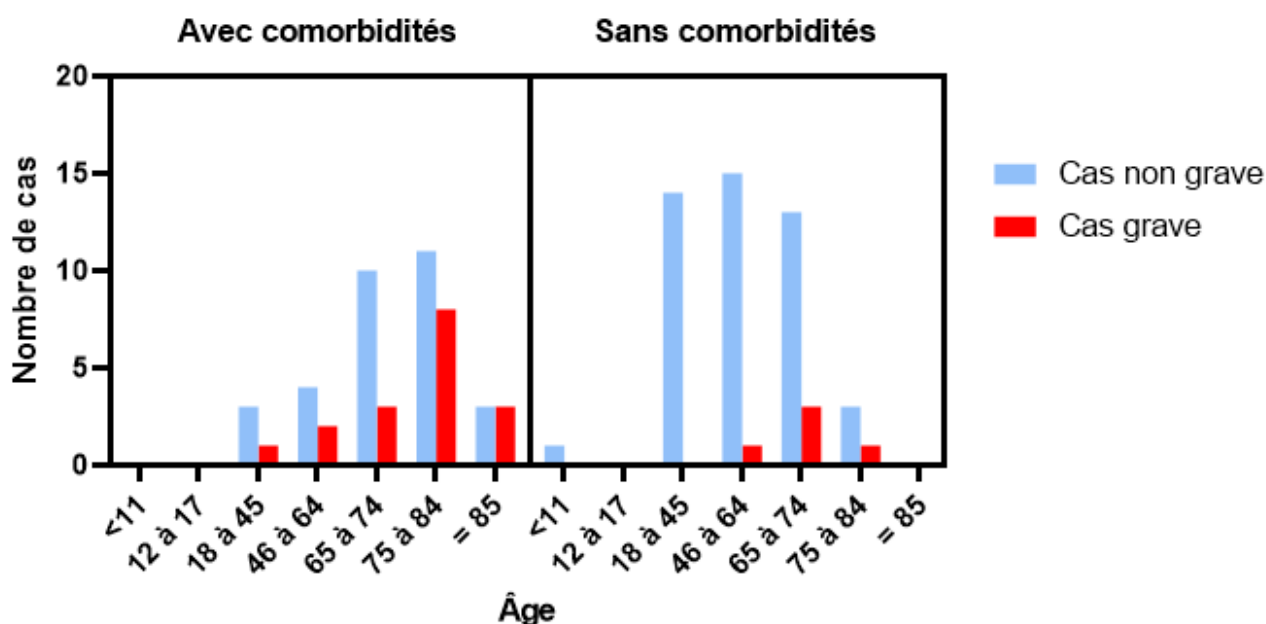


Figure 7 : Répartition de l'ensemble des cas graves et non graves chez les patients avec ou sans morbidité selon les tranches d'âge (ans)

- **Risques importants potentiels**

- **Arthrite induite par le vaccin** : Aucun cas recensé sur la période

A noter un cas de fièvre et polyarthralgies apparues à J2 de la vaccination d'une femme de ■ ans, sans antécédent rapporté, avec disparition de la fièvre à J4, mais persistance des polyarthralgies à 3 mois, avec un bilan immunologique négatif, mais sans documentation par une RT-PCR Chikungunya permettant d'exclure une infection par le virus sauvage.

- **Evénements cardiaques** :

Trois dossiers, dont un grave, inclus dans les cas CHIK-like (2) ou de réactogénicité systémique (1) comportent des effets indésirables cardiaques. Ils sont décrits chez 1 homme et 2 femmes, âgés de 39 à 74 ans :

- un cas non grave de tachycardie dans un contexte de réactogénicité (asthénie, céphalées, arthralgies, frissons sans fièvre objectivée, nausées, douleur oculaire) dès J1 de la vaccination chez une patiente adulte (30-40 ans) qui présente comme antécédents ■■■■■■.
- un cas, médicalement significatif, d'extrasystoles ventriculaires, ressenties sous la forme de palpitations à J4 de la vaccination, confirmées sur l'électrocardiogramme à J11, associées à un épanchement péricardique diagnostiqué à J11, dans un contexte d'effets indésirables CHIK-like chez une patiente adulte (40-50 ans) ayant comme antécédents ■■■■■■ puis ■■■■■■, ■■■■■■. La sérologie chikungunya pratiquée à J21 de la vaccination est revenue positive à IgG ce qui ne permet pas d'exclure une infection par le virus sauvage en l'absence de PCR. La mise en route d'un traitement

par aspirine a permis une régression de l'épanchement péricardique au contrôle échographique à 3 semaines, puis 5 semaines, sans régression complète, ce qui a conduit à l'introduction de colchicine. Le contrôle échographique après une semaine de colchicine a montré une nette amélioration et a donc été poursuivi pour une durée de 6 mois. A noter que parallèlement cette patiente a présenté une aménorrhée et des bouffées de chaleur.

- Le dernier cas, transmis par le laboratoire, concerne un patient âgé 70-80 ans, dont les antécédents ne sont pas précisés et qui a présenté des effets CHIK-like dont une douleur thoracique codée par le laboratoire dans le SOC « Affections cardiaques » mais qui pourrait aussi entrer dans les troubles généraux car elle est associée à des douleurs costales, des arthralgies, une fièvre et une fatigue.
  - **Sécurité d'emploi chez la femme enceinte ou allaitante** : Aucun cas recensé sur la période
- **Données manquantes importantes**
  - **Sécurité d'emploi chez les patients avec une maladie auto-immune ou inflammatoire** :

Selon les antécédents disponibles dans les dossiers de pharmacovigilance, deux cas de peuvent être retenus :

- Réactogénicité systémique avec fièvre, asthénie et lymphopénie, avec malaise et chute ayant conduit à l'hospitalisation d'un patient âgé > 80 ans présentant une [REDACTED]

[REDACTED], [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

- Symptômes CHIK-like à J4 de la vaccination (diarrhée, vomissements, arthromyalgies, vision floue, fièvre > 38°C et syndrome inflammatoire biologique), pour lesquels elle a été hospitalisée et avec comme principale hypothèse diagnostique différentielle un syndrome infectieux d'origine pulmonaire, chez une patiente > 80 ans, ayant parmi ses antécédents [REDACTED]

- **Sécurité d'emploi chez les patients fragiles avec une pathologie sous-jacente aiguë ou évolutive, instable ou non contrôlée, ex : maladie cardiovasculaire, respiratoire, neurologique, psychiatrique ou rhumatologique**

Même si la campagne de vaccination ciblait les adultes avec comorbidités, les données actuelles ne permettent cependant pas d'exclure formellement une influence des comorbidités sur la gravité des effets indésirables observés quel que soit l'âge, sachant qu'il existe bien une augmentation des comorbidités avec l'âge (18% des cas pour la tranche d'âge 18 à 45 ans jusqu'à 100% pour les ≥ 85 ans). Ainsi pour les tranches d'âge de 18 à 45 ans et de 46 à 64 ans, la part des cas graves augmente chez les patients présentant une comorbidité par rapport aux patients sans comorbidité dans la même tranche d'âge : chez les patients de 18 à 45 ans, 33% de cas graves avec comorbidités versus 0% en l'absence de comorbidité et chez les patients de 46 à 64 ans, 50% de cas graves avec comorbidités versus 7% sans comorbidités.

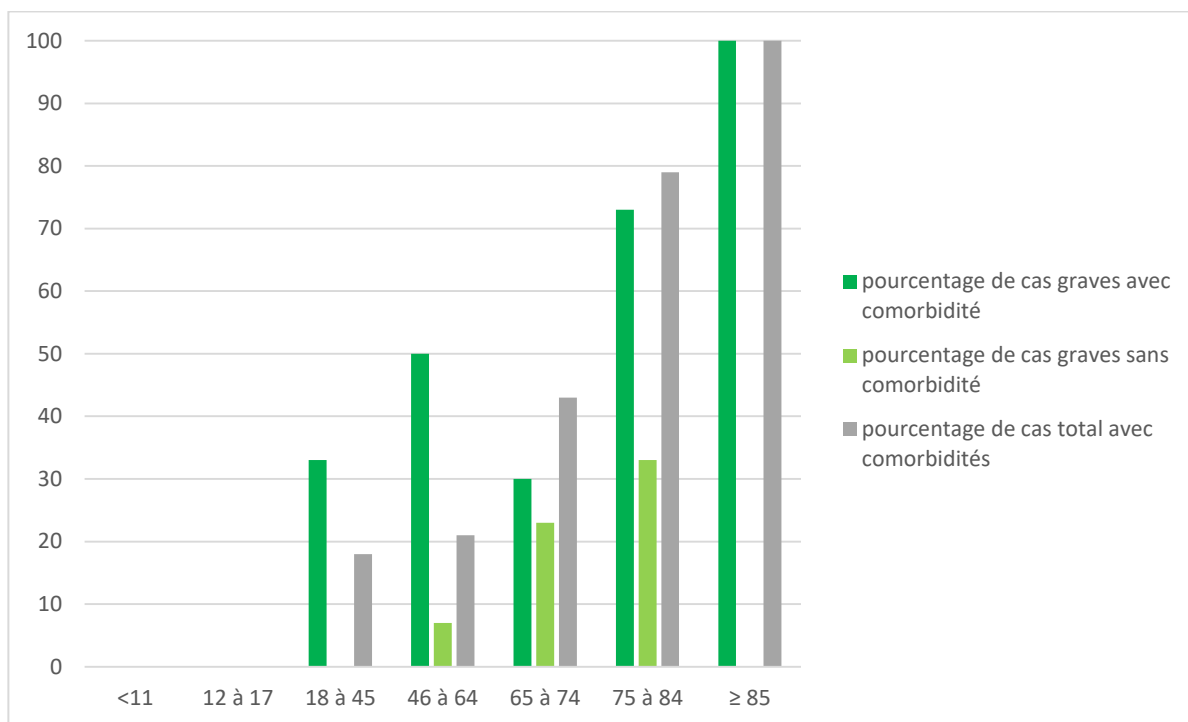


Figure 8 : Pourcentage de cas graves par tranches d'âge (ans) en fonction de la présence ou non d'une comorbidité

○ **Sécurité d'emploi à long terme :**

Nous avons retenu les cas survenus plus de 6 mois après la vaccination, puisque le suivi de la sécurité d'emploi lors des essais cliniques était de 180 jours post-vaccination.

Un cas d'accident vasculaire cérébral ischémique, confirmé à l'IRM, s'étant manifesté par une ataxie gauche et des troubles de l'équilibre survenus brutalement 6 mois après la vaccination par IXCHIQ chez un patient de 70-80 polyvasculaire (artériopathie occlusive des membres inférieurs, un anévrisme de l'aorte abdominale multi-stenté avec épisode d'embolies artérielles et une thrombose artérielle des membres inférieurs, sous antiagrégant plaquettaire et anticoagulant, HTA, dyslipidémie et maladie rénale chronique). Une fibrillation atriale paroxystique a été découverte lors du diagnostic. Les antécédents et la découverte d'une FA chez ce patient rendent l'imputabilité du vaccin peu probable.

○ **Administration concomitante avec d'autres vaccins**

Un cas a été signalé sur cette période selon la procédure des cas marquants. Il s'agit d'une adulte (40-50 ans), ayant comme antécédents u [REDACTED]

[REDACTED]. Elle a reçu le même jour Ixchiq, BoostrixTetra et Havrix. Elle a présenté à J2 une fatigue et des vertiges, puis à J6 des troubles du comportement ayant conduit à son hospitalisation. Il n'y avait pas d'anomalie au ionogramme et la TSH était normale. Il n'y a pas eu d'EEG ni de ponction lombaire réalisés pour éliminer une encéphalopathie post-vaccinale. Initialement un syndrome de sevrage à [REDACTED] avait été écarté [REDACTED], mais après documentation par le CRPV ayant reçu cette observation, cette hypothèse ne peut être formellement exclue. Il n'y a pas notion d'une prise associée de benzodiazépines. [REDACTED]

[REDACTED]. A partir des données disponibles, l'imputabilité des vaccins reste douteuse dans ce trouble du comportement.

Deux cas d'administration concomitante des vaccins IXCHIQ et IXIARO (vaccin inactivé contre l'encéphalite japonaise) ont été déclarés au laboratoire. Il s'agit d'un cas de fièvre, vomissements et douleurs abdominales qualifiés de sévères, apparus 24 heures après leur administration et d'évolution favorable en 3 jours chez un



paresthésies de l'hémicorps droit pendant 48 heures avec persistance de fourmillements dans la main droite pendant 4 jours. Les bilans biologiques pratiqués à J24 puis à J56 n'ont pas révélé d'anomalie significative. Devant la persistance de vertiges, une IRM cérébrale a été réalisée à J70 mettant en évidence une leucopathie vasculaire de grade III de la classification de FAZEKAS et une minime séquelle ischémique du centre semi-ovale droit, sans signe d'AVC ischémique ou hémorragique récent. En l'état, le terrain du patient ( [REDACTED] ) et la survenue 3 semaines après la vaccination lors d'un passage en altitude rendent douteuse l'imputabilité du vaccin. L'expert neurologue a souscrit à cette analyse.

e. Situations particulières : Mésusages, Erreurs médicamenteuses, Surdosages, Utilisations dans une population particulière, Expositions durant la grossesse/allaitement

**e.1. Mésusages**

**Vaccination dans un contexte d'immunodépression :** Le RCP du vaccin IXCHIQ mentionne une contre-indication chez les : « *personnes immunodéficientes ou immunodéprimées en raison d'une maladie ou d'un traitement médical (par exemple, en raison d'une tumeur maligne, d'une chimiothérapie, d'un traitement immunosuppresseur, d'une immunodéficience congénitale ou d'une infection par le VIH accompagnée d'une immunodépression sévère)* ».

Sur la période, six cas d'effets indésirables de type CHIK-like ou réactogénicité systémique, dont trois avec critères de gravité, ont été rapportés dans un contexte d'immunodépression documentée ou suspectée par les antécédents (ex : absence d'information sur le traitement reçu pour un cancer) :

- un traitement associé à dupilumab
- une hypogammaglobulinémie chez un patient par ailleurs traité par prednisone
- un antécédent de thymome, un patient présentant un cancer de la prostate stade IV, un antécédent de gliome et un antécédent de liposarcome.

On ne retient pas un cas avec [REDACTED]

↪ **Le mésusage dans un contexte d'immunodépression avait été inclus dans les évènements à surveiller dans la synthèse périodique datée du 13/06/2025** (cf lien en Annexe).

**e.2. Erreurs Médicamenteuses**

**Vaccination chez l'enfant < 12 ans (cf paragraphe d.6.4) :** « *IXCHIQ est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya (CHIKV) chez les personnes âgées de 12 ans et plus* ».

Il s'agit d'un cas de fièvre, vomissements et douleurs abdominales qualifiés de « sévères » (mais le cas n'a pas été codé grave), apparus 24 heures après l'administration concomitante d'IXCHIQ et IXIARO (vaccin inactivé contre l'encéphalite japonaise, autorisé dès l'âge de 2 mois) et d'évolution favorable en 3 jours chez un enfant [REDACTED]

**Erreur de voie d'administration :** Deux cas d'administration par voie sous-cutanée au lieu de la voie intramusculaire chez deux adultes âgés [REDACTED], dont un seul a présenté une réactogénicité systémique à type de fatigue et myalgie 4 jours après l'administration.

**Erreur de préparation du produit :** Un cas d'injection du solvant (eau pour préparation injectable) sans la poudre lyophilisée sans effet indésirable chez un adulte.

**B. Données internationales**

a. Données générales de VigiLyze (Requête réalisée le 15/12/2025)

L'interrogation de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS a été réalisée le 15/12/2025 et comptabilise 117 cas au total, dont 60,7% proviennent de France dont les 3 cas de décès. La répartition par SOC est similaire à celle observée à partir des cas français (cf paragraphe c. du chapitre A) dominée par les SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (76,1%), les « Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif » (63,2%), puis les « Affections du système nerveux » (43,6%) - Figure 9).

Pas de disproportionnalité pour le terme PT « Arthrite » ni pour le SOC « Cardiac disorders ». Une disproportionnalité est notée pour les termes préférés « Fall », « Thrombocytopenia », « Acute kidney injury » et « Vertigo »

Tableau 6 : PT avec disproportionnalité dans VigiLyze

Reaction (PT)	N <sub>observed</sub>	N <sub>expected</sub>	IC <sub>025</sub>	IC	N <sub>dehall</sub>	N <sub>rechall</sub>	N <sub>serious</sub>	N <sub>fatal</sub>
Arthrite	1	0	-2,9	0,9	0	0	1	0
Chute	8	1	1,4	2,6	0	0	8	1
Thrombopénie	4	1	0,1	1,9	0	0	4	0
Insuffisance rénale aiguë	4	1	1,4	2,1	0	0	4	3
Vertige	7	1	1,5	2,8	0	0	4	0

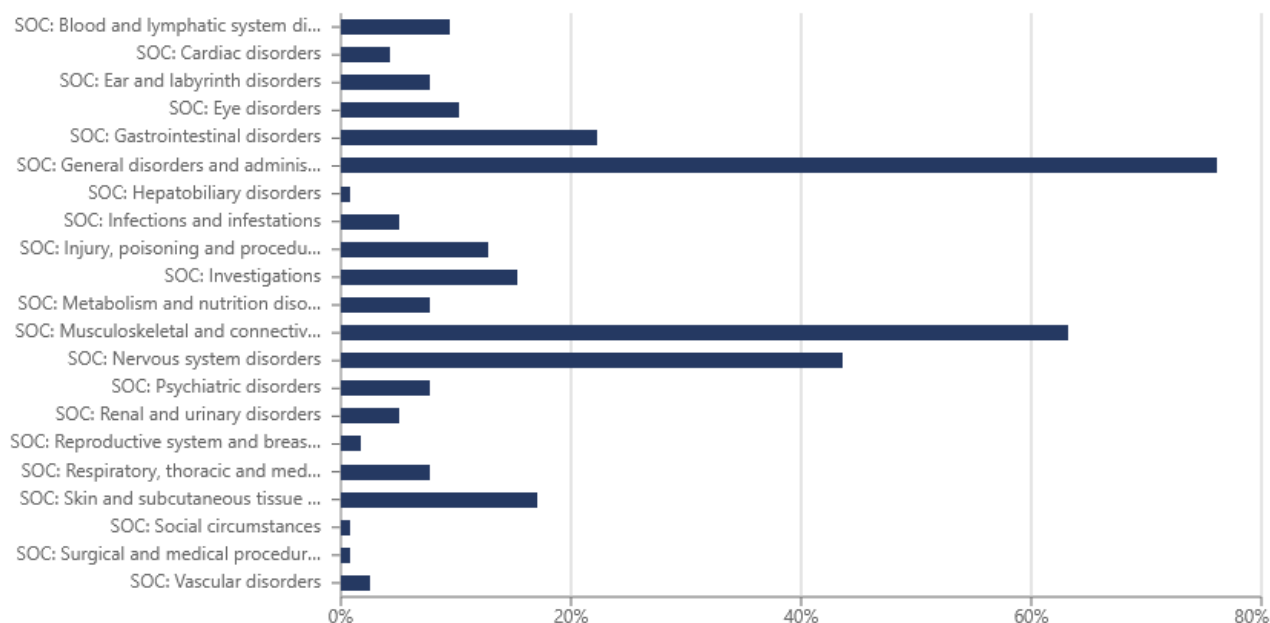


Figure 9 : Répartition des effets indésirables par Système Organ Class dans la base VigiLyze

b. Données issues des essais cliniques

Le dossier d'AMM comportait les données de sécurité d'emploi, jusqu'à 6 mois de suivi, issues de 3 essais cliniques incluant 3610 sujets vaccinés et 1033 ayant reçu le placebo.

- La première étude VLA1533-101 était une étude de phase 1 d'étude de dose chez l'adulte avec trois doses différentes incluant 120 sujets au total : 30 vaccinés avec la dose de l'AMM, 31 avec une dose plus faible et 59 avec une dose plus élevée.
- L'étude VLA1533-302 était une étude de lots avec la dose de l'AMM avec vaccination de 408 adultes avec 3 lots différents.
- L'étude VLA1533-301 est l'étude pivot de phase 3 menée chez l'adulte avec 3082 sujets vaccinés comparés à 1033 sujets ayant reçu le placebo. Cet essai a été prolongé en ouvert par l'essai VLA1533-303 pour obtenir des données à long à long terme sur la persistance des anticorps et de la sécurité d'emploi chez les adultes vaccinés (essai en cours).

La population était composée de 53,2% de femmes et 46,8% d'hommes, avec une médiane d'âge 42 ± 19 ans et majoritairement d'origine caucasienne (79%).

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.

Le pourcentage de participants sortis d'étude, y compris pour un décès ou un effet indésirable, est comparable entre les deux bras d'étude (11,9% dans le groupe vacciné versus 10,9% dans le groupe placebo). Les effets indésirables ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe vacciné (63%) que dans le groupe placebo (45%), notamment les céphalées (28,6%), fatigue (27%), myalgie (22%), arthralgie (15%), fièvre (12,4%) pour les effets systémiques et douleur/sensibilité (10,6 et 5,9%) et induration (1,4%) pour les réactions au site de la vaccination, sans différence mise en évidence selon l'âge 18 à 64 ans et ≥ 65 ans.

Deux cas d'effets indésirables graves ont été notés : une patiente [REDACTED] ayant une fibromyalgie, des migraines et une hypertension a présenté des myalgies à J1 de la vaccination, à l'origine d'une hospitalisation de J4 à J9, sans autre cause identifiée et d'évolution favorable à J31. Le second patient [REDACTED] a présenté une fièvre à partir de J3, élevée à 39,6°C à J10, compliquée d'une fibrillation atriale à J11 et d'une hyponatrémie sévère hypovolémique motivant son hospitalisation de J11 à J14 ; l'évolution a été favorable.

Les classes de système organe pour lesquels il existe la plus grande différence entre les deux bras étaient :

- les « Affections cardiaques » avec 5 cas, dont un de fibrillation retenu comme en lien avec le vaccin /3610 vaccinés versus 0/1033 sous placebo : 2 cas de fibrillation atriale (le cas retenu ci-dessus et un cas à J117), un arrêt cardiaque à J32, une cardiomyopathie à J162 dans un contexte de COVID-19, une coronaropathie à J119).
- bien que la grossesse et l'allaitement constituaient un critère de non inclusion dans les essais cliniques, le SOC « Affections gravidiques, puerpérales et périnatales » avec 4 fausses couches spontanées (< 20 SA) et une mort fœtale dans le bras vacciné versus aucun dans le groupe placebo. Cependant compte-tenu du délai après la vaccination > 2 mois, des antécédents obstétricaux de certaines patientes et de l'incidence des fausses couches spontanées dans la population générale, le rôle du vaccin n'avait pas été retenu. De plus, s'agissant d'un vaccin vivant atténué, la vaccination n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Concernant les effets CHIK-like avec un délai moyen d'apparition de 3,6 jours et une durée moyenne de 9,7 jours (cf définition paragraphe d.2 chapitre A), 418 cas ont été recensés dans le bras « vacciné » soit 11,6%, dont 65 graves (1,8%) versus 6 cas dans le bras placebo soit 0,6%, dont aucun cas grave. 16 patients ont présenté des effets CHIK-like prolongés ≥ 30 jours.

L'essai clinique VLA1553-321 a inclus 754 adolescents de 12 à 17 ans pour évaluer en double aveugle l'immunogénicité et la sécurité d'emploi du vaccin dans cette population. 502 ont reçu le vaccin et 252 le placebo, avec un suivi de 6 mois. Les effets indésirables systémiques les plus fréquents étaient les céphalées (50,2%), la fatigue (22,1%), les myalgies (26,3%), les arthralgies (12,5%) et la fièvre (24,1%). Les effets indésirables locaux au site de la vaccination étaient dominés par les douleur/sensibilité (19,7% et 19,1%) et l'induration (4,4%). Un cas grave de fièvre à 40,2°C a été considéré comme lié au vaccin.

Un essai clinique VLA1533-221 est mené dans la population pédiatrique, enfants âgés d'un an à 11 ans.

Un essai clinique VLA1533-304 ouvert de phase 3 destiné à étudier l'immunogénicité et la sécurité d'emploi d'IXCHIQ chez des sujets modérément immunodéprimés vivant avec le VIH a été arrêté en raison des difficultés d'inclusion.

Aucune étude observationnelle n'a été initiée par le titulaire de l'AMM.

Un essai clinique concernant IXCHIQ a débuté en France: « *Real-world effectiveness, safety and immunogenicity of chikungunya vaccination in populations at risk of severe or complicated forms: prospective study in La Réunion* » (CHIK-RE-VAC). Il s'agit d'une étude prospective coordonnée par le CHU de La Réunion, financée par l'ANRS, évaluant l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité en vie réelle du vaccin IXCHIQ chez les personnes vulnérables (personnes âgées, patients atteints de comorbidités), définies par la HAS comme présentant un risque de formes graves ou compliquées et/ou de formes chroniques invalidantes (arthrite chronique, phénotypes de fatigue chronique). Des cas issus de cette étude ont été collectés par le système national de pharmacovigilance après le 30/09/2025. Les infectiologues du CHU de La Réunion mènent en parallèle une étude sur l'acceptabilité du vaccin (VAXCCEPTACHIK).

#### c. Données du dernier PSUR portant sur la période du 09/11/2024 au 08/05/2025

Peu contributif et déjà analysé au niveau européen avec des demandes au titulaire de l'AMM pour le prochain PSUR de détailler le cas français de microangiopathie thrombotique et les données chez les sujets immunodéprimés.

A retenir parmi les données cumulées :

- 31 cas d'arthrite non détaillés avec comme PT « arthralgie » ce qui pose question quant à la qualité du codage ou de l'analyse pour ce risque important potentiel : il paraît nécessaire de demander au laboratoire de revoir en détail tous ces cas d'arthralgie pour savoir s'il existe des signes inflammatoires associés à la douleur articulaire.
- 7 cas d'effets indésirables cardiaques (douleur thoracique, tachycardie, ESV, épanchement péricardique, palpitations, flutter atrial, cardiomyopathie, insuffisance mitrale) recensés par le laboratoire.

Sont également retrouvés les cas d'erreurs médicamenteuses dont certaines décrites plus haut : l'administration du vaccin à un enfant de ■ ans, deux erreurs d'administration par voie sous-cutanée au lieu d'intramusculaire, un cas d'administration chez un patient immunodéprimé ■■■■■■

■■■■■ Il existe un cas d'administration chez un adolescent de ■ ans avant l'extension d'indication.

#### d. DAS du laboratoire

La lecture des 4 fichiers, transmis par Valneva le 08/12/2025, apporte peu d'information complémentaire, si ce n'est :

- Des incertitudes sur les données d'exposition, puisque dans le rapport de détection du signal daté du 19/11/2025 et portant sur le période du 01/06 au 30/09/2025, le nombre de doses vendues, en France de la commercialisation au 30/09/2025, indiqué est de ■ doses (page 2 du rapport). Ce nombre ne correspond pas à celui transmis par le laboratoire et mentionné dans le tableau 1 page 14 : ■ doses.
- L'existence de deux cas « d'arthrite » : ■■■■■■ (décrite comme une raideur des articulations associée à un syndrome pseudogrippal, dès J1 de la vaccination par IXCHIQ et Typhim Vi et traitée par ibuprofène sans précision sur la dose avec une évolution favorable) et – ■■■■■■ (non détaillé, mais pourrait être un cas d'arthralgie).

#### e. Données Américaines

Données du Centers for Disease Control and Prevention présentées le 16/04/2025 puis publiées [16] :

Sur la période de mai à décembre 2024, ont été recensés 6 cas graves chez des sujets âgés de 65 ans et plus. Quatre cas d'effets indésirables neurologiques : deux cas d'encéphalopathie métabolique sur troubles ioniques (hyponatrémie – profonde à ■ mmol/L dans un cas – associée dans un cas à une hypocalcémie et une hypomagnésémie), une encéphalopathie non étiquetée (avec insuffisance rénale aiguë fonctionnelle) et un cas de méningite aseptique documentée par une ponction lombaire. Pour trois de ces cas, le bilan infectieux est négatif et dans les 4 cas, l'imagerie cérébrale n'a pas révélé d'anomalie. Les premiers symptômes sont apparus entre J3 et J5 après la vaccination et l'aggravation clinique a motivé l'hospitalisation entre J7 et J12. Un de ces patients avait reçu de manière concomitante un vaccin contre l'encéphalite japonaise (effets non listés dans le RCP d'Ixiaro).

A ces 4 observations d'effets indésirables neurologiques, s'ajoutaient 2 cas d'effets indésirables cardiaques chez des sujets de ■ et ■ ans co-vaccinés par le vaccin oral contre la typhoïde (effets non listés dans le RCP du vaccin contre la typhoïde Vivotif) ou le vaccin contre l'encéphalite japonaise (cf paragraphe d.5.2). Ces six cas avaient conduit les Autorités Américaines à retenir un signal de sécurité d'emploi conduisant à introduire une précaution d'emploi chez les sujets ≥ 65 ans.

Après s'être alignée en mai 2025 sur la position européenne en initiant une réévaluation du rapport bénéfice/risque du vaccin IXCHIQ chez les personnes âgées de 60 ans et plus, en excluant cette tranche d'âge de la vaccination le temps de cette évaluation, la FDA a également levé cette contre-indication le 06/08/2025 en insistant sur le bénéfice de la vaccination en cas d'un risque élevé d'exposition, risque à estimer selon la zone épidémique ou endémique, la durée du séjour, la probabilité d'exposition aux moustiques. Puis la licence du vaccin IXCHIQ a été suspendue le 22/08/2025 par le Centre d'Évaluation et de Recherche sur les produits Biologiques (CBER) de la FDA à partir d'un rapport mentionnant 4 nouveaux cas d'effets indésirables graves recueillis entre le 17/07/2025 et le 15/08/2025, dont les 3 cas français (Chik-like, Réactogénicité, Vertiges) et 1 cas britannique (Source : [IXCHIQ | FDA](#)). Le cas britannique survenu chez un patient de ■ ans, présenté comme une possible méningite ou encéphalite, est cependant insuffisamment documenté pour affirmer ce diagnostic.

#### f. Données de la littérature

Les principaux résultats de sécurité issus des essais cliniques menés chez l'adulte et l'adolescent ont été publiés par Valneva [12, 13, 14]

Cas marquants publiés :

- Le cas marquant d'encéphalite d'évolution fatale et avec mise en évidence de la souche vaccinale dans le sang et le liquide céphalorachidien [11].
- Le cas marquant de microangiopathie thrombotique à J8 de la vaccination [15]

Par ailleurs les 6 cas d'effets indésirables ayant fait l'objet d'une présentation par le CDC américain en avril 2025, et également détaillés dans la synthèse périodique (cf lien en annexe), ont aussi été publiés [16].

## VI/ Discussion des résultats

### A. Signaux clos et effets indésirables validés à l'EMA par l'article 20 du règlement CE n°726/2004

Une réévaluation de la balance bénéfice/risque a été déclenchée le 05/05/2025 au niveau Européen selon l'Article 20 et à titre conservatoire le temps de cette réévaluation, l'EMA a suivi les autorités françaises le 7 mai 2025 en contre-indiquant la vaccination par IXCHIQ des sujets ≥ 65 ans.

Le 11/07/2025, au terme de la réévaluation, le PRAC a conclu que les effets indésirables graves survenaient notamment chez des sujets âgés ≥ 65 ans et chez les sujets avec comorbidités et/ou maladies sous-jacentes mal équilibrées.

Ce risque accru pourrait être lié à un moindre contrôle de la réplication de la souche vaccinale atténuée dû à l'immunosénescence ou une immunodépression associée.

Cependant, s'agissant d'un groupe à risque d'infection grave par le virus chikungunya pour laquelle un bénéfice de la vaccination est attendu, le rapport bénéfice/risque reste positif dans cette tranche d'âge et la contre-indication temporaire chez les sujets ≥ 65 ans a donc été levée.

Les données disponibles restent actuellement limitées quant au risque chez les adultes < 65 ans ayant des maladies chroniques ou non contrôlées sous-jacentes.

La vaccination par IXCHIQ doit être réalisée lorsqu'il existe un risque significatif d'infection par le chikungunya et après évaluation du rapport bénéfice/risque.

Cette analyse du PRAC, diffusée au mois de juillet 2025 (lien : [IXCHIQ - Chikungunya vaccine \(live\)](#)), a validé les signaux détectés en France en incluant :

#### a. **Survenue d'encéphalopathie/encéphalite chez des sujets âgés et avec comorbidités :**

Dans notre rapport de synthèse périodique daté du 13/06/2025 (lien en annexe), la survenue d'encéphalopathie/encéphalite chez des sujets âgés avec comorbidités a été considérée comme un signal de force élevée et de niveau de risque important. Deux cas graves d'effets CHIK-like survenus chez des patients âgés de plus de 80 ans, avec comorbidités (cardiovasculaires, métaboliques, respiratoires, rénales), comportent des effets indésirables neurologiques à type d'encéphalite d'évolution fatale et d'encéphalopathie. A ces deux cas initiaux, est venu s'ajouter un troisième cas d'encéphalopathie documentée à l'électroencéphalogramme, et associée à des symptômes CHIK-like (mais avec RT-PCR négative à J9 dans le sang et le LCR) chez un patient de 70-80 ans polyvasculaire et avec comme facteurs confondants ou favorisants, une [REDACTED]

Ces cas ont été rapprochés des 4 effets indésirables neurologiques graves signalés par le Centers for Disease Control and Prevention aux Etats-Unis car ils concernent des patients âgés (68 à 86 ans), avec comorbidités notamment cardiovasculaires et métaboliques, du fait de délais de survenue et de signes cliniques similaires (cf paragraphe e. Données américaines, Chapitre B. Données internationales).

Par ailleurs, l'infection par le CHIKV peut être à l'origine à sa phase aiguë de complications neurologiques à type d'encéphalopathies, encéphalites, neuropathie optiques...[1, 3, 17, 18]

#### **b. Risque de chute :**

Parmi les cas graves de CHIK-like, dont le cas d'encéphalite d'évolution fatale, et les effets de réactogénicité systémique, au total 7 patients ont présenté une chute, dont 6 graves, survenue entre J1 et J5 de la vaccination chez des patients âgés  $\geq 60$  ans.

Lors des essais cliniques, deux cas de syncope avaient été signalés, dont un cas à J1 après la vaccination qui n'avait pas été considéré comme lié à la vaccination, malgré des signes CHIK-like : fièvre, frissons, anorexie, céphalées et nausées.

Les délais de survenue ne permettent pas de minimiser ce risque par une surveillance au décours immédiat de la vaccination comme pour les réactions vagues liées à l'anxiété mentionnées initialement dans le RCP.

Etant donné le délai d'apparition et la forme atténuée du vaccin, deux hypothèses ont été évoquées :

- des malaises sur hypotension ou dysautonomie décrite dans les formes atypiques de l'infection par le Chikungunya
- ou en lien avec une confusion dans le cadre d'une encéphalopathie.

Une requête dans la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (VigiLyze) réalisée le 06/06/2025, (confirmée le 15/12/2025), a recensé 8 cas de chute (PT : Fall) déclarés au niveau international (dont deux cas américains dans un contexte d'encéphalopathie) avec une disproportionnalité en faveur d'un signal (cf paragraphe a. Données générales de VigiLyze, Chapitre B. Données internationales).

Ces données avaient conduit à retenir un signal de force élevée (nombre de cas, disproportionnalité, plausibilité dans un contexte CHIK-like) et de niveau de risque important (gravité, sujets âgés, difficulté de minimiser ce risque par une surveillance au décours immédiat de la vaccination).

#### **c. Thrombopénie :**

L'analyse des cas d'effets CHIK-Like avait fait relever 4 cas de thrombopénie allant de 47 g/L à 126 G/L conduisant à proposer la surveillance de cet effet indésirable qui a finalement été inclus dans le RCP au terme de l'analyse européenne.

#### **➔ Modifications du RCP à l'issue de l'article 20**

Le RCP a été modifié avec ajout à la rubrique 4.4 des mises en garde et précautions d'emploi et la rubrique 4.8 des effets indésirables des informations suivantes (RCP au 24/09/2025, lien : [IXCHIQ - Chikungunya vaccine \(live\)](#)).

Il est souligné des traductions approximatives dans le RCP en langue française (ex : thrombocytopenie au lieu de thrombopénie, état de confusion au lieu d'état confusionnel, néphropathie chronique au lieu de maladie rénale chronique...).

- Rubrique 4.4 : Mises en garde et précautions d'emploi :

« IXCHIQ ne devrait être administré qu'en cas de risque significatif d'infection par le chikungunya et après un examen approfondi des bénéfices et des risques potentiels (voir la rubrique 4.3 et ci-dessous). Des effets indésirables graves ont été signalés suite à l'administration d'IXCHIQ, notamment chez les personnes âgées de 65 ans et plus, et chez celles souffrant de plusieurs affections chroniques sous-jacentes et/ou non contrôlées (voir la rubrique 4.8). Une réactogénicité sévère ou des effets indésirables semblables au chikungunya peuvent entraîner une détérioration de l'état de santé général, notamment des maux de tête et une perte de l'appétit, une exacerbation des affections préexistantes, un état de confusion, une encéphalopathie ou une encéphalite, provoquant des chutes, une hospitalisation et la mort. Les personnes vaccinées doivent être invitées à consulter immédiatement un médecin si elles présentent, après la vaccination, tout symptôme évocateur d'une réactogénicité sévère ou d'effets indésirables semblables au chikungunya. »

« Encéphalite : Des cas d'encéphalite (y compris avec une issue fatale) ont été signalés durant l'utilisation post-commercialisation d'IXCHIQ (voir la rubrique 4.8). »

- Rubrique 4.8 : Effets indésirables :

« Résumé du profil de sécurité : Dans le cadre de l'utilisation post-commercialisation, des effets indésirables graves ont été signalés chez les hommes âgés de 65 ans et plus souffrant de maladies chroniques sous-jacentes telles qu'une maladie cardiovasculaire, un diabète sucré ou une néphropathie chronique. Ces effets indésirables comprenaient des troubles neurologiques tels qu'une encéphalite fatale, une détérioration de l'état de santé général et une exacerbation des affections chroniques (voir la rubrique 4.4).

*Affections hématologiques et du système lymphatique : Peu fréquents : thrombocytopénie*

*Affections du système nerveux : Peu fréquents : syncope, Rares : Etat de confusion, fréquence indéterminée : Encéphalopathie, encéphalite, méningite aseptique*

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquents : malaise, diminution de l'appétit. »*

## **B. Signaux potentiels et effets indésirables d'intérêt à surveiller**

**Aucun nouveau signal n'a été identifié depuis les résultats au mois de juillet de la réévaluation européenne.**

Cependant la survenue de certains effets indésirables et/ou situations à risque reste à surveiller :

- Microangiopathie thrombotique secondaire au vaccin ou vaccin comme facteur déclenchant une MAT** : Ce cas est très bien documenté avec confirmation de la MAT par une biopsie rénale, chez une patiente âgée de ■ ans, sans comorbidité significative, vaccinée en prévision d'un voyage à La Réunion, avec un bilan étiologique ne retrouvant qu'une gammapathie monoclonale et une activation de la voie terminale du complément (sC5b-9). L'imputabilité du vaccin dans une MAT secondaire ou comme facteur déclenchant d'une MAT ne peut être exclue. Dans le contexte de l'infection par le virus sauvage au moins deux cas de MAT ont été publiés [19,20]. Ces arguments et la gravité de cet effet indésirable avaient fait discuter un signal de force élevée et de niveau de risque important.
- Mésusage de ce vaccin vivant atténué dans un contexte d'immunosuppression** : Un déficit immunitaire ou une immunosuppression liée à une maladie ou un traitement constituent une contre-indication par ce vaccin vivant atténué. Actuellement notre analyse a identifié 6 cas de réaction CHIK-like ou réactogénicité systémique, dans ce contexte.
- 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 (diabète, hypertension, cardiopathie), et de déterminer leur rôle éventuel dans les effets indésirables neurologiques. Cette surveillance est aussi soutenue par le fait que ces effets indésirables sont retrouvés dans les cas graves et par la disproportionnalité relevée dans VigiLyze.

- d. **La sécurité d'emploi chez des patients ≤ 65 ans, fragiles, avec comorbidités ou présentant une maladie sous-jacente grave et/ou évolutive**, sachant que ces terrains constituent également un facteur de risque pour l'infection par le virus chikungunya. Cet item, non limité aux antécédents neurologiques, a été inclus dans le PGR parmi les données manquantes en distinguant les patients fragiles avec une pathologie sous-jacente non équilibrée et les sujets de 12 à 64 ans avec une pathologie modifiant la réponse immunitaire.
- e. **Vertige** : afin de les caractériser et déterminer si les cas notifiés entrent dans le cadre des effets indésirables décrits dans le RCP.

## **VII/ Conclusions du CRPV rapporteur**

Le vaccin IXCHIQ est le premier vaccin vivant atténué contre le virus du chikungunya commercialisé pour prévenir l'infection causée par le CHIKV à partir de l'âge de 12 ans, en une seule injection intramusculaire, autorisé à partir de données de séroconversion.

Cette enquête de pharmacovigilance, initiée début avril 2025, parallèlement à la campagne de vaccination par IXCHIQ pour l'épidémie en cours à La Réunion et ciblant les populations à risque de forme grave, a permis l'identification en temps réel de signaux de sécurité d'emploi et l'adoption de mesures conservatoires, ce qui témoigne de la réactivité du système national de pharmacovigilance.

L'analyse des cas de pharmacovigilance a permis au CRPV rapporteur d'identifier des signaux qui ont été confirmés lors de la réévaluation européenne de la balance bénéfice/risque menée au titre de l'article 20. Cette réévaluation a également intégré certains effets indésirables que nous avons proposé de placer sous surveillance. Ainsi, les effets indésirables neurologiques graves (encéphalite, encéphalopathie), les risques de chute survenant dans le cadre d'effets semblables au chikungunya ; en particulier chez des sujets âgés de 65 ans et plus, et les thrombopénies ont été mentionnés dans le RCP. La contre-indication temporaire chez les sujets ≥ 65 ans a pu être levée et d'information médicale a été adaptée en insistant sur un risque accru d'effet indésirable mais également d'infection graves chez les sujets ≥ 65 ans, notamment en situation de risque significatif d'infection par le CHIKV, nécessitant une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque chez les sujets ≥ 65 ans et/ou chez les patients présentant des comorbidités, notamment mal équilibrées. Depuis cette réévaluation, aucun nouveau signal n'a été détecté sur la période couverte par ce rapport.

Restent cependant des effets indésirables mis en évidence et des questions soulevées par cette enquête : la survenue de microangiopathie thrombotique, d'insuffisance rénale et de vertige, le suivi et les risques encourus d'un mésusage de ce vaccin atténué dans un contexte d'immunodépression et la sécurité d'emploi chez les patients fragiles avec comorbidités, une maladie sous-jacente évolutive ou modifiant la réponse immunitaire, ciblés par le plan de gestion des risques. Enfin les données relatives à la sécurité d'emploi à long terme restent à compléter.

Ces éléments plaident en faveur de la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance. Toutefois, la diminution de l'exposition au niveau international en lien avec la suspension de la licence d'IXCHIQ actée aux États-Unis et la fin de la situation épidémique dans les territoires ultramarins français vont tarir la notification spontanée. Parallèlement, un second vaccin contre le chikungunya à pseudo-particules virales est mis à disposition. La pertinence de la prolongation de l'enquête par rapport à un suivi de routine au fil de l'eau, avec la possibilité de réactiver l'enquête si nécessaire, doit être discutée. Dans tous les cas, un recueil précis et affiné de l'exposition à ce vaccin est indispensable (évolution mensuelle des doses, répartition des doses administrées selon l'âge et le genre).

## ANNEXES

### ➤ **Résumé des caractéristiques du produit du princeps et notice (mis à jour le 24/09/2025)**

Lien : [IXCHIQ - Chikungunya vaccine \(live\)](#)

### ➤ **Références bibliographiques**

1. de Souza WM, et al. Chikungunya virus and other emerging arthritogenic alphaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2025
2. Scomarim L, et al. Maternal-Fetal Implications of Chikungunya Virus Infection: An Updated Review. *Diagnostics (Basel)*. 2025
3. Bartholomeeusen K, et al. Chikungunya fever. *Nat Rev Dis Primers*. 2023- Micheletto JPC, et al. Risk factors for mortality in patients with chikungunya: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2025
4. Micheletto JPC et al Risk factors for mortality in patients with chikungunya : a systemic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health* 2025
5. Silva JSFD, et al. The Role of Innate Cells During Alphavirus Chikungunya Infection. *Viruses*. 2025
6. Battisti V, Urban E, Langer T. Antivirals against the Chikungunya Virus. *Viruses*. 2021
7. Bhutkar M, Saha A, Tomar S. Viral methyltransferase inhibitors: berbamine, venetoclax, and ponatinib as efficacious antivirals against chikungunya virus. *Arch Biochem Biophys*. 2024
8. Martelossi-Cebinelli G, et al. A Review of the Biology of Chikungunya Virus Highlighting the Development of Current Novel Therapeutic and Prevention Approaches. *Pathogens*. 2025
9. Yoon IK, 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
10. Roques P, et al. Effectiveness of CHIKV vaccine VLA1553 demonstrated by passive transfer of human sera. *JCI Insight*. 2022
11. Mosnier E, et al. Fatal Adverse Event After VLA1553 Chikungunya Vaccination in an Elderly Patient: A Case Report From Reunion Island. *Open Forum Infect Dis*. 2025
12. Maurer G, et al. Comprehensive Assessment of Reactogenicity and Safety of the Live-Attenuated Chikungunya Vaccine (IXCHIQ®). *Vaccines (Basel)*. 2025
13. Maurer G, et al. Pooled safety evaluation for a new single-shot live-attenuated chikungunya vaccine†. *J Travel Med*. 2024
14. Buerger Vet al. Safety and immunogenicity of a live-attenuated chikungunya virus vaccine in adolescents: final results from a 12-month, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in endemic areas of Brazil. *Lancet Infect Dis*. 2025
15. Halimi JM, et al. Thrombotic Microangiopathy and Multiorgan Injury Following Chikungunya Vaccination. *Kidney Int Rep*. 2025
16. Hills SL, et al. Surveillance for adverse events following use of live attenuated chikungunya vaccine, United States, 2024, and the associated public health response in 2024 and 2025. *Euro Surveill*. 2025
17. 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
18. Oliveira JL, Nogueira IA, Amaral JK, et al. Extra-articular Manifestations of Chikungunya. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2023
19. Coelho Júnior JL, and al. Thrombotic microangiopathy associated with arboviral infection: Report of 3 cases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021
20. do Nascimento Costa DM, et al. Chikungunya virus as a trigger for different renal disorders: an exploratory study. *J Nephrol*. 2022

### ➤ **Liste des documents d'intérêt**

Synthèse périodique IXCHIQ – n°2 du 13/06/2025

Lien : [Actualité - Chikungunya : nous publions les premiers résultats de l'enquête sur les effets indésirables du vaccin IxchIQ - ANSM](#)