

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Vaccin contre le chikungunya, vivant, atténué

IXCHIQ,

poudre et solvant pour solution injectable

Inscription

ATTENTION pour les 65 ans et plus, voir l'[avis validé par le Collège le 25 avril 2025](#)

Adopté par la Commission de la transparence le 19 mars 2025

- Chikungunya
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « l'immunisation active pour la prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya (CHIKV) chez les personnes âgées de 18 ans ou plus. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles. »

Le maintien de cet avis est conditionné à l'analyse des résultats des études en cours, des données de pharmacovigilance et des données d'efficacité en vie réelle dans un délai maximal de deux ans.

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission de la Transparence considère que IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya, vivant, atténué) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS du 27 février 2025 ¹ pour la prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya (CHIKV) chez (dans un ordre de priorité) : <ul style="list-style-type: none"> - les personnes âgées de 65 ans et plus, notamment celles avec comorbidités, - les personnes âgées de 18 à 64 ans avec comorbidités, - les professionnels de la lutte anti-vectorielle.
Service médical rendu (SMR)	MODERE La Commission conditionne le maintien du SMR MODERE à sa réévaluation dans un délai maximal de 2 ans, sur la base des résultats des études en cours, des données de pharmacovigilance et des données d'efficacité en vie réelle.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

¹ HAS. Avis du 27 février 2025. Utilisation du vaccin IXCHIQ dans le contexte épidémique de chikungunya dans les territoires de La Réunion et de Mayotte. Disponible : [Utilisation du vaccin IXCHIQ dans le contexte épidémique de chikungunya dans les territoires de La Réunion et de Mayotte](#)

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Progrès thérapeutique dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des données d'immunogénicité disponibles : <ul style="list-style-type: none"> • du seuil prédictif de protection fixé à un titre en anticorps neutralisants ≥ 150 mesuré par le test μPRNT_{50} déterminé au cours d'une étude chez les primates non-humains et confirmé par une étude séro-épidémiologique chez l'être humain, dont la démarche a été acceptée par les autorités réglementaires (EMA, FDA) ; • de la séro-réponse obtenue chez 98,9 % (IC 95 % [96,7 ; 99,8]) de l'ensemble des personnes vaccinées âgées de 18 ans et plus, avec des taux d'anticorps neutralisants supérieurs ou égaux au seuil prédictif de protection 28 jours après l'administration d'une dose unique de vaccin IXCHIQ dans l'essai pivotale de phase III ; • du maintien du taux d'anticorps neutralisants au-dessus de seuil prédictif de protection jusqu'à deux ans après la vaccination avec des résultats comparables quelle que soit la strate d'âge. - Des données de tolérance disponibles : <ul style="list-style-type: none"> • De l'analyse des données de sécurité regroupées provenant de trois essais cliniques finalisés de phase I et III réalisés aux États-Unis sur 3 610 participants âgés de plus de 18 ans et ayant reçu une dose d'IXCHIQ avec un suivi de 6 mois et montrant un profil de sécurité acceptable à ce jour. A noter que des manifestations de type « CHIK-Like » étaient estimées à 12,1 % chez les personnes vaccinées. • des déclarations d'évènements indésirables en cours d'investigations par le Control Disease Center (CDC) et dont le lien de causalité avec le vaccin IXCHIQ n'est pour le moment pas établi. <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données concernant l'efficacité clinique du vaccin sur les infections, les formes symptomatiques, les hospitalisations et les décès ; - des incertitudes concernant la durée de protection vaccinale du vaccin IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant), <p>la Commission considère que IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.</p>
Population cible	<p>La population cible est estimée à 150 000 sujets.</p>
Demande de données	<p>Le maintien de cet avis est conditionné aux résultats des études en cours, des données de pharmacovigilance et des données d'efficacité en vie réelle. La Commission réévaluera IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant) au regard de toute donnée pertinente dans un délai maximum de deux ans.</p> <p>Aussi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La Commission de la Transparence soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS du 27 février 2025 insistant sur l'importance de conduire rapidement des études en vie réelle permettant de documenter l'efficacité et la sécurité du vaccin IXCHIQ en population générale. - La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours et à venir sur ce médicament.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1 Etude VLA1553-301	13
3.2.2 Etude VLA1553-303	15
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Programme d'études	19
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	25
5.7 Autres recommandations de la Commission	25
6. Annexes	26

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p>Une recrudescence des cas autochtones de chikungunya sur l'Île de la Réunion a été enregistrée depuis août 2024 avec 1 773 cas comptabilisés au 25 février 2025². Une intensification de la circulation du virus avec une dispersion géographique préoccupante sur le territoire sont observées depuis décembre 2024³. Le préfet de La Réunion a déclenché le niveau 3 du dispositif ORSEC « Arboviroses », ce qui correspond à la circulation d'une épidémie à faible intensité avec le déploiement de moyens nécessaires correspondant⁴. À ce jour, l'impact sanitaire demeure relativement faible avec treize hospitalisations de plus de 24h de déclarées (pas de signe de sévérité)².</p> <p>Devant ce contexte, la HAS a été saisie en urgence par la Direction générale de la santé (DGS) pour émettre un avis sur la stratégie vaccinale à mettre en œuvre contre le chikungunya, avec le vaccin IXCHIQ (laboratoire VALNEVA), disposant déjà d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis le 28 juin 2024⁵, pour les territoires de La Réunion et de Mayotte en tenant compte des données disponibles à date, dans un objectif de prévention de la survenue de formes graves dans les populations à risque.</p>
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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 18 ans ou plus. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Vaccin contre le chikungunya (vivant) (non encore attribué) IXCHIQ, poudre et solvant pour solution injectable – Poudre : flacon (verre) ; solvant : seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 964 4 8)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	VALNEVA (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 28/06/2024 Spécificités : PGR Engagements dans le cadre de l'AMM : – Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : essai randomisé et contrôlé mené chez des adultes dans des régions endémiques, contenant des éléments pragmatiques permettant d'évaluer l'efficacité sur le terrain de la vaccination avec IXCHIQ – Etude de sécurité post-autorisation (PASS) chez des adultes âgés de 18 ans et plus aux États-Unis prévoyant de se rendre en zones endémiques.

² Santé publique France. Surveillance épidémiologique des arboviroses à La Réunion. Semaine 8 (17 au 23 février 2025). Saint-Maurice: SPF; 2025. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2025/chikungunya-et-dengue-a-la-reunion.-bulletin-du-25-fevrier-2025>

³ Santé publique France. Surveillance épidémiologique des arboviroses à La Réunion. Semaine 1 (30 décembre au 5 janvier 2025). Saint-Maurice: SPF; 2025. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2025/chikungunya-et-dengue-a-la-reunion.-bulletin-du-7-janvier-2025>

⁴ Agence régionale de santé La Réunion. Chikungunya : en raison de l'accélération de la diffusion de l'épidémie, le préfet déclenche le niveau 3 du plan ORSEC à La Réunion. Communiqué de presse, 13 janvier 2025. Saint-Denis: ARS La Réunion; 2025. <https://www.lareunion.ars.sante.fr/chikungunya-en-raison-de-lacceleration-de-la-diffusion-de-lepidemie-le-prefet-declenche-le-niveau-3>

⁵ Agence européenne des médicaments. IXCHIQ, poudre et solvant pour solution injectable. Vaccin contre le chikungunya (vivant). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: EMA; 2024. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ixchiq-epar-product-information_fr.pdf

	Deux études de suivi de grossesse post-autorisation Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui																										
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I																										
Posologie dans l'indication évaluée	« IXCHIQ est administré en dose unique de 0,5 mL. La nécessité d'une revaccination n'a pas été établie. <i>Population pédiatrique</i> La sécurité et l'immunogénicité d'IXCHIQ chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Seules des données limitées concernant la sécurité (voir la rubrique 4.8) et l'immunogénicité chez les adolescents âgés de 12 ans et plus sont disponibles. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. du RCP »																										
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin vivant atténué.																										
Mécanisme d'action	IXCHIQ contient le CHIKV vivant atténué du génotype conçu pour inhiber la réplication virale grâce à l'induction d'anticorps neutralisants notamment contre la protéine d'enveloppe E2. Le vaccin IXCHIQ a été développé à partir de la souche isolée à La Réunion de 2006 (LR2006-OPY1) issu de l'unique sérotype de CHIKV , atténuée par génie génétique inverse par la suppression d'une section majeure du gène codant pour la protéine non structurale nsP3 du complexe réplicase (délétion de 61 acides aminés ; souche CHIKV Δ5nsP3).																										
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : → Prise en charge dans l'Union européenne <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pays</th> <th colspan="2">Prise en charge</th> </tr> <tr> <th>Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*</th> <th>Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Royaume-Uni</td> <td>Non ; Dossier d'AMM en cours d'évaluation par MHRA</td> <td>Pas applicable</td> </tr> <tr> <td>Allemagne</td> <td>Non ; Attente de recommandation</td> <td>Pas applicable</td> </tr> <tr> <td>Pays-Bas</td> <td>Non ; Attente de recommandation</td> <td>Pas applicable</td> </tr> <tr> <td>Belgique</td> <td>Non ; pas de prise en charge demandée</td> <td>Pas applicable</td> </tr> <tr> <td>Espagne</td> <td>Non ; Accès au marché non encore initié</td> <td>Pas applicable</td> </tr> <tr> <td>Italie</td> <td>Non ; Accès au marché non encore initié</td> <td>Pas applicable</td> </tr> <tr> <td>Autriche</td> <td>Non ; pas de demande de prise en charge Recommandation : voyageur de 18 ans et plus se rendant en zone endémique</td> <td>AMM</td> </tr> </tbody> </table> → AMM aux Etats-Unis IXCHIQ dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 09 novembre 2023 dans l'indication : « Prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya	Pays	Prise en charge		Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte	Royaume-Uni	Non ; Dossier d'AMM en cours d'évaluation par MHRA	Pas applicable	Allemagne	Non ; Attente de recommandation	Pas applicable	Pays-Bas	Non ; Attente de recommandation	Pas applicable	Belgique	Non ; pas de prise en charge demandée	Pas applicable	Espagne	Non ; Accès au marché non encore initié	Pas applicable	Italie	Non ; Accès au marché non encore initié	Pas applicable	Autriche	Non ; pas de demande de prise en charge Recommandation : voyageur de 18 ans et plus se rendant en zone endémique	AMM
Pays	Prise en charge																										
	Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte																									
Royaume-Uni	Non ; Dossier d'AMM en cours d'évaluation par MHRA	Pas applicable																									
Allemagne	Non ; Attente de recommandation	Pas applicable																									
Pays-Bas	Non ; Attente de recommandation	Pas applicable																									
Belgique	Non ; pas de prise en charge demandée	Pas applicable																									
Espagne	Non ; Accès au marché non encore initié	Pas applicable																									
Italie	Non ; Accès au marché non encore initié	Pas applicable																									
Autriche	Non ; pas de demande de prise en charge Recommandation : voyageur de 18 ans et plus se rendant en zone endémique	AMM																									

	chez les personnes âgées de 18 ans et plus qui présentent un risque élevé d'exposition au CHIKV ».
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 12 mars 2025. • Date d'adoption : 19 mars 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

Le CHIKV est un virus à ARN, enveloppé, simple brin, appartenant au genre *Alphavirus* de la famille des *Togaviridae*. Il existe trois géotypes différents du CHIKV, appartenant tous au même sérotype, distingués sur la base de leur origine géographique : Afrique de l'Ouest (WA), Afrique de l'Est, Centrale et du Sud (ECSA) qui comprend le sous-lignage de l'Océan Indien (IOL), et Asie⁶. **À noter qu'il n'existe qu'un seul sérotype pour le CHIKV**, contrairement au virus de la dengue.

Le CHIKV est transmis à l'être humain (principal réservoir) par piqûre de moustiques diurnes du genre *Aedes*, *A. aegypti* et *A. albopictus* (moustique tigre), lesquels sont également vecteurs du virus de la dengue, de la fièvre jaune et du zika. La transmission vectorielle est la principale voie de transmission interhumaine de l'infection. Une transmission marginale est possible par accident d'exposition au sang ou par une transmission verticale de la mère à l'enfant⁷.

Les infections par le CHIKV peuvent évoluer de manière aiguë, subaiguë ou chronique. Elles sont symptomatiques dans environ 75 % des cas⁸.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

À la suite d'une piqûre de moustique femelle infectée, une période d'incubation de 3 à 7 jours a lieu avant l'apparition éventuelle de symptômes de la maladie. La **phase aiguë** de la maladie dure environ 5 à 10 jours (**période virémique**). Cette phase est caractérisée par une forte fièvre d'apparition brutale, des arthralgies intenses touchant principalement les extrémités (poignets, chevilles, phalanges), des myalgies et une asthénie. D'autres signes cliniques peuvent être retrouvés, notamment une éruption cutanée maculopapuleuse, des arthrites, des céphalées, des nausées, des vomissements et des signes hémorragiques (épistaxis, gingivorragie). Les symptômes peuvent durer de quelques jours à plusieurs mois^{9,10}. Dans près de 70 % des cas, l'évolution est marquée par une forme prolongée au-delà des 4 premières semaines et persistant jusqu'à 3 mois, dit « **stade post-aigu** ». Parmi ces

⁶ Vasconcelos de Lima Cavalcanti TY, Ribeiro Pereira M, Oliveira de Paula S, Freitas de Oliveira Franca R. A review on chikungunya virus epidemiology, pathogenesis and current vaccine development. *Viruses* 2022;14(5):969. <http://dx.doi.org/10.3390/v14050969>

⁷ Pinho de Almeida Di Maio Ferreirada FC, Szrajzman Vaz da Silva A, Recht J, Guaraldo L, Lopes Moreira ME, Machado de Siqueira A, et al. Vertical transmission of chikungunya virus: a systematic review. *PLoS ONE* 2021;16(4):e0249166. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0249166>

⁸ Thiberville SD, Moyen N, Dupuis-Maguiraga L, Nougairede A, Gould EA, Roques P, et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res* 2013;99(3):345-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.009>

⁹ Rama K, de Roo AM, Louwsma T, Hofstra HS, Gurgel do Amaral GS, Vondeling GT, et al. Clinical outcomes of chikungunya: a systematic literature review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2024;18(6):e0012254. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0012254>

¹⁰ Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Med Mal Infect* 2015;45(7):243-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2015.05.007>

patients, 40 – 60 % d'entre eux évolueront vers une phase chronique avec persistance des signes au-delà du 3^{ème} mois^{9,10} soit environ un tiers des patients infectés. **L'arthralgie chronique est le symptôme le plus fréquemment rapporté dans ces formes prolongées.** La proportion de patients présentant une arthralgie chronique varie en fonction des prédispositions individuelles des patients (facteurs de risque : âge de plus de 45 ans, comorbidités, arthralgies préexistantes)^{10,11,12} et de la présentation de la maladie au stade aigu^{10,13,14}. D'autres symptômes chroniques ont également été rapportés : myalgies et arthrites⁹. Environ 10 % des personnes qui présentent une polyarthralgie aiguë développeront une forme chronique¹⁵. Chez certaines personnes, la fatigue et les douleurs sont suffisamment sévères pour limiter les activités de la vie quotidienne¹⁶ (telles que cuisiner, s'habiller ou conduire¹⁷) et impacter négativement la santé mentale (sautes d'humeur, baisse d'appétit, troubles du sommeil ou dépression)¹⁸. De telles conséquences peuvent entraîner une absence à l'école ou au travail, et surtout une altération de la qualité de vie, mesurée à l'aide de questionnaires standardisés (tels que SF-12, SF-36, GHQ-12) dans différentes publications, et dont les niveaux peuvent être semblables à ceux observés chez des patients souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde^{19,20}.

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 (méningoencéphalite, syndrome de Guillain-Barré, myélite, encéphalomyélite aiguë disséminée, confusion, névrite optique)²¹, des lésions des muqueuses (ulcération buccale ou génitale, conjonctivite) et des malaises (hypotension, dysautonomie).

Les formes atypiques peuvent d'emblée être graves avec des complications neurologiques (méningoencéphalite), musculaires (rhabdomyolyse), cardiovasculaires (myocardite), dermatologique (dermatose bulleuse), ou hépatique (hépatite fulminante)¹⁰.

Plus fréquemment, la maladie provoque **une décompensation de maladies chroniques préexistantes** et peut engendrer des complications générales (déshydratation, accidents thromboemboliques ou perte d'autonomie)¹⁰.

¹¹ Bonifay T, Lienne JF, Bagoé C, Santa F, Vesin G, Walter G, et al. Prevalence and risk factors of post chikungunya rheumatic musculoskeletal disorders: a prospective follow-up study in French Guiana. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37(11):2159-64. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-018-3353-0>

¹² Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzon SF, Hurtado-Zapata JS. Prevalence of post-chikungunya infection chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2016;68(12):1849-58. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22900>

¹³ Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol* 2010;184(10):5914-27. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0900255>

¹⁴ Yaseen HM, Simon F, Deparis X, Marimoutou C. Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:249. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-15-249>

¹⁵ Sissoko D, Malvy D, Giry C, Delmas G, Paquet C, Gabriele P, et al. Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005-2006. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102(8):780-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.02.018>

¹⁶ Flandes X, Hansen CA, Palani S, Abbas K, Bennett C, Caro WP, et al. Vaccine value profile for Chikungunya. *Vaccine* 2024;42(19 Suppl 1):S9-S24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.07.069>

¹⁷ Elsinga J, Grobusch MP, Tami A, Gerstenbluth I, Bailey A. Health-related impact on quality of life and coping strategies for chikungunya: a qualitative study in Curaçao. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(10):e0005987. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005987>

¹⁸ Silva MM, Kikuti M, Anjos RO, Portilho MM, Santos VC, Gonçalves TS, et al. Risk of chronic arthralgia and impact of pain on daily activities in a cohort of patients with chikungunya virus infection from Brazil. *Int J Infect Dis* 2021;105:608-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.003>

¹⁹ Institut de veille sanitaire, Couturier E, Guillemin F, Mura M, Leon L, Virion JM, et al. Evolution de la maladie et qualité de vie des patients ayant eu un diagnostic d'infection à chikungunya en France métropolitaine, 2005-2007. *Saint-Maurice: InVS*; 2012. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya/documents/rapport-synthese/evolution-de-la-maladie-et-qualite-de-vie-des-patients-ayant-eu-un-diagnostic-d-infection-a-chikungunya-en-france-metropolitaine-2005-2007>

²⁰ Soumahoro MK, Gérardin P, Boëlle PY, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, et al. Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2009;4(11):e7800. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0007800>

²¹ da Costa VG, Saivish MV, Senhorini PF, Nogueira ML, Rahal P. A meta-analysis of Chikungunya virus in neurological disorders. *Infect Dis Now* 2024;54(5):104938. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2024.104938>

Chez la femme enceinte, l'infection par le CHIKV n'augmente pas le risque de fausse-couche, de mort fœtale *in utero* ou de malformation congénitale. Par ailleurs, lorsque l'accouchement survient dans les 5 jours qui suivent, ou le jour qui précède les premiers signes cliniques de la mère (c'est-à-dire lorsqu'elle est en période virémique), un nouveau-né sur deux est infecté¹⁰. De plus, une infection néonatale de forme sévère survient une fois sur quatre chez le nouveau-né, qui développe une encéphalopathie et/ou des troubles hémodynamiques. Le taux de mortalité de ces formes graves chez le nouveau-né s'élève à 50 % et le risque de survenue de séquelles psychomotrices post-encéphalopathie demeure important⁷.

La **mortalité** liée au CHIK demeure faible (~ 0,01 – 0,1 %), essentiellement en lien avec le décès de **personnes âgées de plus de 75 ans et/ou l'existence de pathologies chroniques**¹⁰. Une étude réalisée sur la cohorte brésilienne dite « des 100 millions » (CadÚnico, cohorte rétrospective dynamique qui comprend 130 millions d'individus inscrits au registre unique des programmes sociaux brésilien) a permis d'observer que le CHIK est associé, chez les sujets infectés, à un risque accru de décès dans les trois mois après l'apparition des symptômes, par comparaison aux sujets non infectés. Concernant les **causes spécifiques de décès chez les personnes infectées au CHIK, le risque de mortalité due au diabète (IRR = 8,43 – IC à 95 % (Intervalle de Confiance à 95 %) [5,00 ; 14,21]), aux maladies cérébro-vasculaires (IRR = 3,73 – IC à 95 % [1,50 ; 4,96]) et aux maladies coronariennes (IRR = 2,38 – IC à 95 % [1,33 ; 4,26]) augmente dans les 28 jours après le début des symptômes**²².

L'infection naturelle par le CHIKV conférerait une immunité protectrice de longue durée pouvant persister plusieurs années (selon les articles : entre 19 et 40 ans)^{23,24} médiée par la persistance d'anticorps neutralisants, principalement dirigés contre la glycoprotéine d'enveloppe virale E2²⁵.

À La Réunion, lors de la précédente épidémie, la **surveillance** reposait sur un dépistage actif en période d'incidence modérée et sur une estimation à partir des déclarations des médecins sentinelles lors du pic épidémique. En France, la surveillance du CHIK repose sur la Déclaration Obligatoire (DO) de tout cas importé ou autochtone, documenté biologiquement, à l'Agence Régionale de Santé (ARS) concernée, en métropole et dans les départements-régions d'outre-mer des Amériques depuis 2006 et La Réunion depuis 2008. La surveillance est renforcée du 1^{er} mai au 30 novembre en France métropolitaine²⁶.

Épidémiologie

Les départements-régions d'outre-mer portent l'essentiel du fardeau du CHIK en France, où des épidémies d'intensité variable surviennent de manière aléatoire depuis 2005. Une épidémie de grande ampleur est survenue à La Réunion en 2005 – 2007, impactant également, dans une moindre mesure, le territoire de Mayotte en 2005 – 2006²⁷. Aux Antilles, une épidémie de CHIK est survenue en 2013 –

²² Cerqueira-Silva T, Pescarini JM, Cardim LL, Leyrat C, Whitaker H, Antunes de Brito CA, et al. Risk of death following chikungunya virus disease in the 100 Million Brazilian Cohort, 2015-18: a matched cohort study and self-controlled case series. *Lancet Infect Dis* 2024;24(5):504-13. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00739-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00739-9)

²³ Nitatpattana N, Kanjanopas K, Yoksan S, Satimai W, Vongba N, Langdatuwan S, et al. Long-term persistence of Chikungunya virus neutralizing antibodies in human populations of North Eastern Thailand. *Virology* 2014;11:183. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422x-11-183>

²⁴ Galatas B, Ly S, Duong V, Baisley K, Nguon K, Chan S, et al. Long-lasting immune protection and other epidemiological findings after chikungunya emergence in a Cambodian rural community, april 2012. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(1):e0004281. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004281>

²⁵ Ravindran S, Lahon A. Tropism and immune response of chikungunya and zika viruses: an overview. *Cytokine* 2023;170:156327. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156327>

²⁶ Santé publique France. Chikungunya [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya>

²⁷ Flahault A, Aumont G, Boisson V, de Lamballerile X, Favier F, Fontenille D, et al. Chikungunya, La Réunion et Mayotte, 2005-2006 : une épidémie sans histoire ? *Santé Publique* 2007;19(Suppl 3):S165-95.

2015 touchant environ 40 % de la population en Guadeloupe et en Martinique²⁸. En Guyane, 16 010 cas cliniquement évocateurs ont été rapportés en 2014 – 2015²⁹. Le CHIKV a également été à l'origine d'une épidémie en Nouvelle-Calédonie en 2011 et en Polynésie française en 2014³⁰, avec un taux de séroprévalence post-épidémique égal à 76 % dans ce dernier territoire³¹.

La périodicité des épidémies de CHIK n'est pas tout à fait établie : des études suggèrent l'hypothèse d'un cycle épidémique du CHIK tous les 10 à 20 ans³².

La Réunion est actuellement en situation épidémique de CHIK avec une comptabilisation de 1 773 cas autochtones de CHIK, depuis le 23 août 2024, avec 1 631 cas rapportés depuis le début de l'année 2025². Sur la S07, 695 cas ont été signalés (hausse de 85 % par rapport à la semaine précédente). Le 13 janvier 2025, le préfet de La Réunion a déclenché le niveau 3 du dispositif ORSEC « Arboviroses », correspondant à un déploiement de moyens face à la circulation d'une épidémie de faible intensité⁴.

La dynamique épidémique s'est accélérée fortement en S07 et a progressé rapidement dans les communes du Nord et du Sud, selon SpF². Au 25 février 2025, ce sont les communes d'Etang Salé et du Tampon qui comptaient le plus grand nombre de cas (respectivement 241 et 437 cas). La progression est toujours très forte au Tampon (+ 87 % des cas). La circulation progresse également fortement aux Avirons, à Petite Ile, à Saint-Philippe et Saint-Louis (Sud), ainsi qu'à Saint-Paul, à Saint-Leu, à la Possession et à Trois-Bassins (Ouest). La situation dans la commune de Cilaos (3 cas en S06, mais 6 cas en S07) incite à la vigilance au vu du caractère isolé de la ville. **L'impact sanitaire demeure relativement faible, depuis le début de l'épidémie, avec 13 hospitalisations de plus de 24h signalées (sans signe de sévérité) en 2025. Aux urgences, huit passages ont été spécifiquement codés « fièvre à CHIK »².**

L'âge médian des cas est de 49 ans (allant de 2 à 95 ans) et le sexe ratio H/F de 0,81. Les groupes d'âge les plus concernés sont les 45 – 59 ans (27 % des cas), les 60 – 75 ans (22 %) et les 30 – 44 ans (19 %). Toutefois, en rapportant ces données à la population, le taux de déclaration le plus élevé est observé chez les 60 – 75 ans, avec 145 cas pour 100 000 habitants, suivi des 75 ans et plus (131 pour 100 000). À l'inverse, bien que les moins de 20 ans n'aient pas bénéficié d'une immunité naturelle issue de l'épidémie de 2005 – 2006, ils ne semblent pas particulièrement touchés, selon SpF².

²⁸ Dorléans F, Hoen B, Najjioullah F, Herrmann-Storck C, Schepers KM, Abel S, et al. Outbreak of Chikungunya in the French Caribbean Islands of Martinique and Guadeloupe: findings from a Hospital-Based Surveillance System (2013-2015). *Am J Trop Med Hyg* 2018;98(6):1819-25. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.16-0719>

²⁹ Cire Antilles Guyane. Surveillance du chikungunya. Guyane. Bulletin périodique : semaines 2015-46 et 2015-47. Fort-de-France: Cire Antilles Guyane; 2015.

³⁰ Aubry M, Teissier A, Roche C, Richard V, Yan AS, Zisou K, et al. Chikungunya outbreak, French Polynesia, 2014 [letter]. *Emerg Infect Dis* 2015;21(4):724-6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2104.141741>

³¹ Aubry M, Teissier A, Huart M, Merceron S, Vanhomwegen J, Mapotoeke M, et al. Sero-prevalence of dengue and chikungunya virus antibodies, French Polynesia, 2014-2015. *Emerg Infect Dis* 2018;24(3):558-61. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2403.171149>

³² Halstead SB. Reappearance of chikungunya, formerly called dengue, in the Americas. *Emerg Infect Dis* 2015;21(4):557-61. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2104.141723>

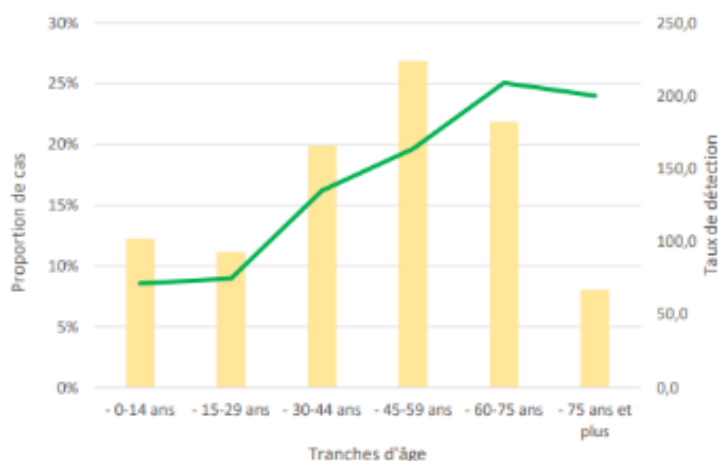


Figure 1 : Distribution des cas de chikungunya et taux de déclaration par tranche d'âge, La Réunion, S33/2024 à S6/2025 (non consolidée) – Source : SpF, 2025³³

Au niveau local, la prévention repose essentiellement sur l'élimination des déchets et eaux stagnantes ou la prévention des piqûres de moustiques (vêtements longs, répulsifs, moustiquaires). Des mesures de gestion autour de l'ensemble des cas ont été déployées par le service de lutte antivectorielle de l'ARS².

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

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

2.2 Prise en charge actuelle

Il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique du CHIK. Le traitement est essentiellement symptomatique. Les moyens de prévention reposent sur des actions individuelles (moyens de protection contre les piqûres de moustiques) et des actions collectives, notamment la lutte antivectorielle et la lutte communautaire²⁶.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

³³ Santé publique France. Surveillance épidémiologique des arboviroses à La Réunion. Semaine 6 (3 au 10 février 2025). Saint-Maurice: SPF; 2025. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2025/chikungunya-et-dengue-a-la-reunion.-bulletin-du-11-fevrier-2025>

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
VIMKUNYA (vaccin contre le contre le chikungunya, recombinant, adsorbé) BAVARIAN NORDIC	VIMKUNYA 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 ou plus.	Non évalué à date de l'avis	-	-

A noter que VIMKUNYA (vaccin contre le contre le chikungunya, recombinant, adsorbé) qui a obtenu une AMM le 28/02/2025 n'était pas disponible à la date de réalisation des études de IXCHIQ compte tenu d'un développement concomitant.

→ Traitements non-médicamenteux

Les moyens de prévention autres que la vaccination reposent sur des actions individuelles (moyens de protection contre les piqûres de moustique) et des actions collectives, notamment la lutte antivectorielle et la lutte communautaire.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert.

3. Synthèse des données

Les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles à ce jour sont détaillées dans le RCP et dans les recommandations vaccinales du collège de la HAS relatives à l'utilisation du vaccin IXCHIQ dans le contexte épidémique de chikungunya dans les territoires de La Réunion et de Mayotte.

3.1 Données disponibles

L'évaluation du vaccin IXCHIQ VLA1553 dans repose principalement sur une étude de phase I et trois études de phase III (Tableau 2) :

- **Etude VLA1553-101** : étude de phase I, randomisée, multicentrique, d'escalade de dose, en simple aveugle évaluant **la tolérance et l'immunogénicité** de plusieurs doses et de plusieurs schémas vaccinaux. Cette étude a également évalué la persistance de la réponse immunitaire jusqu'à 12 mois après une dose, ainsi que la pertinence d'une seconde dose à 6 mois et 12 mois après la première dose de vaccin. Cette étude a permis **d'identifier la dose optimale** (dose intermédiaire de $3,2 \times 10^4$ (DICT₅₀/1mL) en une seule injection, le développement s'est poursuivi directement en phase III ;
- **Etude VLA1553-301** : **étude de phase III**, randomisée, comparative vs placebo, multicentrique, en double aveugle, évaluant **l'immunogénicité et la tolérance d'une dose unique de IXCHIQ** 28 jours après la vaccination ;
- **Etude VLA1553-303 (en cours)** : étude de phase IIIb, en ouvert, non comparative, de suivi à long terme de la **tolérance et de l'immunogénicité** (5 ans de suivi *a minima*) des sujets de l'étude VLA1553-301. Les données de suivi à 2 ans sont disponibles ;

➔ **Etude VLA1553-302** : étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double-aveugle évaluant l'homogénéité entre trois lots de vaccin.

Il est rappelé que ces études, réalisées chez l'adulte, **n'incluaient que des sujets séronégatifs au CHIKV à l'inclusion**. Au total, 3 610 sujets ont reçu la dose de 0,5 mL du vaccin IXCHIQ dans l'ensemble des études cliniques réalisées chez l'adulte à ce jour, en accord avec celle de l'AMM.

Tableau 2 : Etudes du développement clinique du vaccin IXCHIQ chez l'adulte dont les résultats sont disponibles

Etude	Type et objectif de l'étude	Objectif principal	Groupe et schéma vaccinaux	Population
Phase I				
VLA1553-101 NCT03382964 Wressnigg <i>et al.</i> , 2020 ³⁴ N = 120 Période d'étude : mars 2018 – juillet 2019	Première étude chez l'humain, multicentrique, randomisée, en simple aveugle, d'escalade de dose évaluant la tolérance et l'immunogénicité de trois doses différentes de IXCHIQ.	Tolérance	3 groupes : Faible dose (n = 31) : 1 dose de 3,2x10 ³ (DICT ₅₀ /0,1 mL) à J0 et rappel à 12 mois avec une forte dose Dose intermédiaire (n = 30) : 1 dose de 3,2x10 ⁴ (DICT ₅₀ /1 mL) à J0 et rappel à 12 mois avec une forte dose Forte dose (n = 59) : 1 dose de 3,2x10 ⁵ (DICT ₅₀ /1 mL) à J0 et rappel à 6 ou 12 mois avec une forte dose	18 – 45 ans Etats-Unis
Phase III				
VLA1553-301 NCT04546724 Schneider <i>et al.</i> , 2023 ³⁵ N = 4 128 Période d'étude : septembre 2020 – octobre 2021	Etude multicentrique, randomisée, double aveugle, comparative vs placebo évaluant l'immunogénicité et la tolérance d'une dose unique de VLA1553 28 jours après la vaccination. Suivi de 6 mois.	Immunogénicité	Randomisation 3:1 Vaccin dose intermédiaire (n = 3 093) Placebo (n = 1 035) 1 dose à J0	≥ 18 ans stratification par âge (18 – 64 et ≥ 65) Etats-Unis
VLA1553-303 NCT04838444 McMahon <i>et al.</i> , 2024 ³⁶ N = 363 Période de l'étude : avril 2021 – mars 2023	Etude en ouvert, non comparative, de suivi à long terme des sujets de l'étude 301, évaluant la persistance des anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV jusqu'à 5 ans après l'administration d'une dose unique de IXCHIQ. En cours : Données intermédiaires de sécurité et d'immunogénicité à 2 ans disponibles – Fin étude : mi-2026 (CSR disponible fin 2026).	Immunogénicité (persistance de la réponse)	Sujets du groupe vaccin de l'étude 301 (n = 363)	≥ 18 ans Etats-Unis

³⁴ Wressnigg N, Hochreiter R, Zoihs O, Fritzer A, Bézay N, Klingler A, et al. Single-shot live-attenuated chikungunya vaccine in healthy adults: a phase 1, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20(10):1193-203. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30238-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30238-3)

³⁵ Schneider M, Narciso-Abraham M, Hadl S, McMahon R, Toepfer S, Fuchs U, et al. Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10394):2138-47. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00641-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00641-4)

³⁶ McMahon R, Toepfer S, Sattler N, Schneider M, Narciso-Abraham M, Hadl S, et al. Antibody persistence and safety of a live-attenuated chikungunya virus vaccine up to 2 years after single-dose administration in adults in the USA: a single-arm, multicentre, phase 3b study. *Lancet Infect Dis* 2024;24(12):1383-92. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(24\)00357-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00357-8)

Etude	Type et objectif de l'étude	Objectif principal	Groupe et schéma vaccinaux	Population
VLA1553-302 NCT04786444 McMahon <i>et al.</i> , 2024 ³⁷ N = 409 Période d'étude : février 2021 – décembre 2021	Etude multicentrique, randomisée, double aveugle évaluant l'homogénéité entre 3 lots de vaccin. Suivi de 6 mois.	Immunogénicité	Randomisation 1:1:1 Vaccin : lot 1, lot 2, lot 3	18 – 45 ans Etats-Unis

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Il n'existe pas, à ce jour, d'étude évaluant 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-humains³⁸ et a été confirmé avec une étude séro-épidémiologique réalisée aux Philippines^{39, 40}. L'étude séro-épidémiologique de Yoon *et al.* a révélé qu'un titre en anticorps neutralisants ≥ 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 de la période étudiée (2012 – 2013), durant laquelle une épidémie de CHIK était en cours. Ces résultats corroborent le seuil prédictif de protection précédemment établi chez le primate non-humain.

Ce seuil a été utilisé pour évaluer l'efficacité du vaccin dans le cadre du développement clinique du vaccin IXCHIQ. En accord avec l'European Medicines Agency (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA), le critère de substitution de la protection avec un titre en anticorps neutralisants a été utilisé par la suite dans le cadre de l'évaluation clinique de phase III d'IXCHIQ.

3.2.1 Etude VLA1553-301

L'objectif principal de cet essai pivotal était d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'une dose de vaccin IXCHIQ, 28 jours après la vaccination chez des sujets adultes en bonne santé.

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

Le critère de jugement principal a été défini comme la proportion de sujets présentant une séro-réponse (**définie comme un titre d'anticorps neutralisants du CHIKV ≥ 150 par μ PRNT₅₀ chez les sujets séronégatifs à l'inclusion**) 28 jours après la vaccination par IXCHIQ, en comparaison à une

³⁷ McMahon R, Fuchs U, Schneider M, Hadl S, Hochreiter R, Bitzer A, *et al.* A randomized, double-blinded Phase 3 study to demonstrate lot-to-lot consistency and to confirm immunogenicity and safety of the live-attenuated chikungunya virus vaccine candidate VLA1553 in healthy adults. *J Travel Med* 2024;31(2):taad156. <http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taad156>

³⁸ Roques P, Fritzer A, Dereuddre-Bosquet N, Wressnigg N, Hochreiter R, Bossevoit L, *et al.* Effectiveness of CHIKV vaccine VLA1553 demonstrated by passive transfer of human sera. *JCI Insight* 2022;7(14):e160173. <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.160173>

³⁹ Yoon IK, Alera MT, Lago CB, Tac-An IA, Villa D, Fernandez S, *et al.* High rate of subclinical chikungunya virus infection and association of neutralizing antibody with protection in a prospective cohort in the Philippines. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9(5):e0003764. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003764>

⁴⁰ Yoon IK, Srikiatkachorn A, Alera MT, Fernandez S, Cummings DA, Salje H. Pre-existing chikungunya virus neutralizing antibodies correlate with risk of symptomatic infection and subclinical seroconversion in a Philippine cohort. *Int J Infect Dis* 2020;95:167-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.073>

valeur minimale de 70%. L'analyse était réalisée sur la population PP (Tableau 3, Tableau 4 et Tableau 5), définie par les sujets de la population IMM (séronégatifs à l'inclusion et ayant au moins une mesure du titre en anticorps après la vaccination) et sans déviations protocolaires majeures (anomalie du système immunitaire ; séropositivité au VIH, VHC ou VHB ; médicament reçu non conforme à la randomisation ; médicament concomitant non autorisé ; 3ème visite non effectuée).

Tableau 3 : Etude VLA1553-301 : population d'analyse

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

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

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

Tableau 4 : Etude VLA1553-301 : caractéristiques des sujets inclus – population de tolérance

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

ET : écart-type

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

Au cours de l'étude, sur les sujets de la population PP (8,8% des randomisés) :

- Aucun sujet des groupes placebo et IXCHIQ n'a présenté de séro-réponse à J0 ;
- 4 (1,5 %) sujets du groupe IXCHIQ ont présenté une séro-réponse à J8 ;
- 263 (98,9 %) sujets du groupe IXCHIQ ont présenté une séro-réponse à J28 ;
- 241 (98,0 %) sujets du groupe IXCHIQ ont présenté une séro-réponse à J85 ;
- 233 (96,3 %) sujets du groupe IXCHIQ ont présenté une séro-réponse à J180.

Tableau 5 : Etude VLA1553-301 : proportion de sujets présentant une séro-réponse (titre d'anticorps neutralisant du CHIKV ≥ 150 par μPRNT_{50}) après l'administration d'une dose unique du vaccin en fonction de la strate d'âge – population pp

	18 – 64 ans (strate A)		≥ 65 ans (strate B)		Total	
	IXCHIQ N = 207	Placebo N = 73	IXCHIQ N = 59	Placebo N = 23	IXCHIQ N = 266	Placebo N = 96

J8

Total ^a	198	70	53	23	251	93
Sujets ayant une séro-réponse, n (%)	2 (1,0)	0	2 (3,8)	0	4 (1,6)	0
[IC à 95 %]	[0,1 ; 3,6]	[0,0 ; 5,1]	[0,5 ; 13,0]	[0,0 ; 14,8]	[0,4 ; 4,0]	[0,0 ; 3,9]

J29

Total ^a	207	73	59	23	266	96
Sujets ayant une séro-réponse, n (%)	204 (98,6)	0	59 (100)	0	263 (98,9)	0
[IC à 95 %]	[95,8 ; 99,7]	[0,00 ; 4,9]	[93,9 ; 100,0]	[0,0 ; 14,8]	[96,7 ; 99,8]	[0,0 ; 3,8]
Différence entre les groupes IC à 95 %	98,6 [96,9 ; 100,0]*		[100,0 ; 100,0]*		[96,7 ; 100,0]*	

J85

Total ^a	194	69	52	22	246	91
Sujets ayant une séro-réponse, n (%)	189 (97,4)	0	52 (100,0)	0	241 (98,0)	0
[IC à 95 %]	[94,1 ; 99,2]	[0,0 ; 5,2]	[93,2 ; 100,0]	[0,0 ; 15,4]	[95,3 ; 99,3]	[0,0 ; 4,0]
Différence entre les groupes IC à 95 %	97,4 [95,2 ; 99,7]*		94,8 [89,1 ; 100,0]*		96,3 [93,9 ; 98,7]*	

J180

Total ^a	184	68	58	23	242	91
Sujets ayant une séro-réponse, n (%)	178 (96,7)	0	55 (94,8)	0	233 (96,3)	0
[IC à 95 %]	[93,0 ; 98,8]	[0,0 ; 5,3]	[85,6 ; 98,9]	[0,0 ; 14,8]	[93,1 ; 98,3]	[0,0 ; 4,0]
Différence entre les groupes IC à 95 %	96,7 [94,2 ; 99,3]*		94,8 [89,1 ; 100,0]*		96,3 [93,9 ; 98,7]*	

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

3.2.2 Etude VLA1553-303

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

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

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

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

Tableau 6 : Etude VLA1553-303 : proportion de sujets présentant une séro-réponse (titre d'anticorps neutralisants du CHIKV ≥ 150 par μ PRNT₅₀) jusqu'à deux ans après l'administration d'une dose unique de vaccin en fonction de la strate d'âge – population pp

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

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

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

Deux ans après la vaccination par IXCHIQ, **les titres en anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV sont restés stables, supérieurs au seuil protecteur défini (≥ 150 par μ PRNT₅₀)** pour 97,1 % (IC 95 % [94,4 ; 98,7]) des sujets suivis. Les résultats sont comparables quelle que soit la strate d'âge.

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

	1 an	2 ans
Proportion de sujets présentant une séro-conversion		
n (%)	183 (99,5)	274 (99,3)
IC à 95 %	[97,0 ; 100,0]	[97,4 ; 99,9]

Facteur de multiplication du titre d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV vs inclusion médiane (Q1, Q3)	100,15 (56,75 ; 192,95)	87,60 (40,30 ; 158,30)
Proportion de sujets atteignant une augmentation du titre d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV vs inclusion, n (%)		
D'au moins 4 fois		
n (%)	183 (99,5)	274 (99,3)
IC à 95 %	[97,0 ; 100,0]	[97,4 ; 99,9]
D'au moins 8 fois		
n (%)	183 (99,5)	273 (98,9)
IC à 95 %	[97,0 ; 100,0]	[96,9 ; 99,8]
D'au moins 16 fois		
n (%)	183 (99,5)	268 (97,1)
IC à 95 %	[97,0 ; 100,0]	[94,4 ; 98,7]
D'au moins 64 fois		
n (%)	132 (71,7)	162 (58,7)
IC à 95 %	[64,6 ; 78,1]	[52,6 ; 64,6]

Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile

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

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

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études xx dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Le profil général de sécurité d'IXCHIQ est basé sur une analyse des données de sécurité regroupées provenant de trois essais cliniques finalisés de phase I et III réalisés aux États-Unis sur 3 610 participants âgés de plus de 18 ans et ayant reçu une dose d'IXCHIQ avec un suivi de 6 mois.

Les réactions les plus fréquentes au site d'injection étaient : sensibilité au toucher (10,8 %) et douleur (6,1 %). Les effets indésirables systémiques les plus fréquents étaient : céphalées (32 %), fatigue (29,4 %), myalgie (23,7 %), arthralgie (16,6 %), fièvre (13,8 %) et nausées (11,4 %).

Paramètres de laboratoire

Les paramètres de laboratoire anormaux les plus fréquents étaient : neutropénie (41,8 %), leucopénie (31,2 %), lymphopénie (22,3 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT : 15,5 %) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT : 11,7 %) (résultats basés sur l'immunogénicité évaluée dans un sous-groupe de 372 patients ayant reçu IXCHIQ).

Virémie et excrétion du vaccin

Il a été démontré que le virus vaccinal était présent dans le sang et l'urine et qu'il pouvait être présent dans d'autres fluides corporels. La virémie et l'excrétion du vaccin (mesurées à l'aide des méthodes

d'amplification génomique) suivant la vaccination avec IXCHIQ ont été évaluées lors d'un essai clinique (VLA1553-101). Une virémie a été détectée chez 90 % des sujets 3 jours après la vaccination. La proportion de personnes chez lesquelles le virus était détectable a chuté à 17 %, 7 jours après l'administration d'IXCHIQ, et aucune virémie vaccinale n'a été détectée 15 jours après la vaccination. Un seul participant a excrété le virus vaccinal dans ses urines 7 jours après la vaccination.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés selon les catégories de fréquence suivantes : Très fréquents : ($\geq 1/10$), Fréquents : ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquents : ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), Rares : ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), Très rares : ($< 1/10\ 000$).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 8 : Effets indésirables du médicament

Classe d'organe du système	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du système sanguin et lymphatique	Fréquents	Lymphadénopathie
Troubles endocriniens	Rares	Hyponatrémie hypovolémique
Troubles du système nerveux	Très fréquents	Céphalées
	Peu fréquents	Étourdissements, paresthésie
Troubles oculaires	Peu fréquents	Douleurs oculaires
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	Peu fréquents	Acouphènes
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Peu fréquents	Dyspnée
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquents	Nausées
	Fréquents	Vomissements, diarrhées
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Fréquents	Éruption cutanée
	Peu fréquents	Hyperhidrose
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquents	Myalgie, arthralgie
	Fréquents	Dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Très fréquents	Fatigue, fièvre, réactions au site d'injection (sensibilité au toucher, douleur, érythème, induration, gonflement)
	Fréquents	Frissons
	Peu fréquents	Asthénie, œdème périphérique
Examens médicaux	Très fréquents	Diminution du nombre de globules blancs* ; résultats élevés aux tests de la fonction hépatique**

*inclut : leucopénie (diminution des leucocytes), neutropénie (diminution des neutrophiles) et lymphopénie (diminution des lymphocytes). **inclut : augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT).

Effets indésirables semblables au chikungunya

La survenue de certains effets indésirables, considérés comme des effets indésirables semblables au chikungunya, a été évaluée rétrospectivement dans les données de sécurité regroupées des essais cliniques de phase I et III (N = 3 610). Une définition large des effets indésirables semblables au chikungunya a été établie, à savoir, la survenue d'une fièvre (≥ 38 °C) et au moins de l'un des autres

symptômes rapportés lors de la phase aiguë du chikungunya, notamment arthralgie ou arthrite, myalgie, céphalées, dorsalgie, éruptions cutanées, lymphadénopathie et certains symptômes neurologiques, cardiaques ou oculaires apparus dans les 30 jours suivant la vaccination, quel que soit le délai d'apparition, la sévérité ou la durée des symptômes individuels.

Les effets indésirables qualifiés comme étant des effets indésirables semblables au chikungunya ont été signalés chez 12,1 % des participants. Parmi ces derniers, la combinaison d'une fièvre avec céphalée, fatigue, myalgie ou arthralgie était la plus fréquente, tous les autres symptômes étant signalés dans moins de 10 % des effets indésirables semblables au chikungunya. Les symptômes signalés étaient généralement légers, avec 1,8 % des participants ayant signalé au moins un symptôme grave, le plus souvent de la fièvre ou une arthralgie. Le délai médian d'apparition de effets indésirables semblables au chikungunya était de 3 jours après la vaccination et le délai médian de résolution était de 4 jours. Des symptômes de plus longue durée ≥ 30 jours sont survenus chez 0,4 % des participants.

Population pédiatrique

La sécurité chez les adolescents âgés de ≥ 12 ans a été évaluée au Brésil chez 502 participants ayant reçu une dose d'IXCHIQ avec un suivi de 28 jours. Environ 20 % des participants avaient des anticorps préexistants contre le virus du chikungunya. La proportion de participants ayant subi des effets indésirables systémiques sollicités et des effets indésirables semblables au chikungunya était supérieure chez les participants séronégatifs au départ ayant été vaccinés (VLA1553, 67,9 % et 27,2 %, respectivement) par rapport aux participants séropositifs au départ ayant été vaccinés (VLA1553, 44,7 % et 6,4 %, respectivement). La proportion de participants ayant subi des effets réactions locales attendues et inattendues était comparable dans les bras (VLA1553) de chaque groupe. »

Autres données

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

3.4 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Les études en cours ou à venir pour le vaccin IXCHIQ sont résumées dans le tableau 9 et les développements en cours ou à venir pour le vaccin IXCHIQ sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 9 : Etudes en cours ou à venir pour le vaccin IXCHIQ

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

Tableau 10 : Les développements en cours et à venir pour le vaccin IXCHIQ

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

4. Discussion

Le vaccin IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant), nouvellement autorisé, est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya (CHIKV) chez les personnes âgées de 18 ans ou plus.

Suite à une recrudescence des cas autochtones de chikungunya sur l'Île de la Réunion enregistrée depuis août 2024 (1 773 cas comptabilisés au 25 février 2025⁴¹) et une intensification de la circulation du virus avec une dispersion géographique préoccupante sur le territoire observée depuis décembre 2024⁴², la HAS a émis des recommandations **concernant la stratégie vaccinale à mettre en œuvre contre le chikungunya pour les territoires de La Réunion et de Mayotte en tenant compte des données disponibles à date, dans un objectif de prévention de la survenue de formes graves dans les populations à risque et tenant compte du nombre de doses de vaccins IXCHIQ disponibles à court terme et mobilisables à moyen terme, dans le cadre de l'épidémie actuelle à La Réunion. 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.**

Compte tenu :

- Des données d'immunogénicité disponibles :

⁴¹ Santé publique France. Surveillance épidémiologique des arboviroses à La Réunion. Semaine 8 (17 au 23 février 2025). Saint-Maurice: SPF; 2025. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2025/chikungunya-et-dengue-a-la-reunion.-bulletin-du-25-fevrier-2025>

⁴² Santé publique France. Surveillance épidémiologique des arboviroses à La Réunion. Semaine 1 (30 décembre au 5 janvier 2025). Saint-Maurice: SPF; 2025. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2025/chikungunya-et-dengue-a-la-reunion.-bulletin-du-7-janvier-2025>

- du seuil prédictif de protection fixé à un titre en anticorps neutralisants ≥ 150 mesuré par le test μPRNT_{50} déterminé au cours d'une étude chez les primates non-humains et confirmé par une étude séro-épidémiologique chez l'être humain, dont la démarche a été acceptée par les autorités réglementaires (EMA, FDA) ;
 - de la **séro-réponse obtenue chez 98,9 % (IC 95 % [96,7 ; 99,8]) de l'ensemble des personnes vaccinées âgées de 18 ans et plus**, avec des taux d'anticorps neutralisants supérieurs ou égaux au seuil prédictif de protection **28 jours après l'administration d'une dose unique de vaccin IXCHIQ** dans l'essai pivotale de phase III ;
 - **du maintien du taux d'anticorps neutralisants au-dessus de seuil prédictif de protection jusqu'à deux ans** après la vaccination avec des résultats comparables quelle que soit la strate d'âge.
- **Des données de tolérance disponibles :**
- De l'analyse des données de sécurité regroupées provenant de trois essais cliniques finalisés de phase I et III réalisés aux États-Unis sur 3 610 participants âgés de plus de 18 ans et ayant reçu une dose d'IXCHIQ avec un suivi de 6 mois et montrant un **profil de sécurité acceptable à ce jour**. A noter que des manifestations de type « CHIK-Like » étaient estimées à 12,1 % chez les personnes vaccinées.
 - De déclarations d'événements indésirables en cours d'investigations par le *Control Disease Center* (CDC) et dont le lien de causalité avec le vaccin IXCHIQ n'est pour le moment pas établi. Il s'agit de 5 observations d'hospitalisation pour des événements cardiaques (tels que flutter auriculaire) ou neurologiques (tels que méningite) survenus à la suite de la vaccination par IXCHIQ chez des personnes âgées de 65 ans et plus.

Mais :

- de l'**absence de données concernant l'efficacité clinique du vaccin sur les infections, les formes symptomatiques, les hospitalisations et les décès** ;
- des incertitudes concernant la durée de protection vaccinale du vaccin IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant),

il est attendu un impact de IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant) sur la morbidité et/ou sur le parcours de soins et de vie des patients traités, en particulier sur la réduction des cas de Chikungunya, des hospitalisations et des formes chronique.

Cependant, les résultats reposent uniquement sur des données d'immunogénicité et l'impact clinique du vaccin IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant) n'est à ce jour pas démontré dans les études cliniques.

En conséquence, IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant) contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications, notamment dans le cadre de l'épidémie actuelle.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le chikungunya est une maladie infectieuse due à un arbovirus transmis à l'être humain par piqûre de moustiques diurnes. Les infections par le CHIKV peuvent évoluer de manière aiguë, subaiguë ou chronique. Elles sont symptomatiques dans environ 75 % des cas. L'évolution est le plus souvent favorable au bout d'une dizaine de jours, sans séquelle, mais le chikungunya peut aussi évoluer vers une phase chronique marquée par des douleurs articulaires persistantes. Celles-ci peuvent survenir chez 30 à 40% des patients et durer plusieurs mois voire années chez quelques patients.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est considéré comme modéré, compte tenu des résultats reposant uniquement sur des données d'immunogénicité, et d'un profil de sécurité acceptable à ce jour sous réserve des déclarations d'évènements indésirables en cours d'investigations par le Control Disease Center (CDC) et dont le lien de causalité avec le vaccin IXCHIQ n'est pour le moment pas établi.
- Le vaccin IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant) est le premier vaccin disposant d'une AMM dans l'immunisation active pour la prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya (CHIKV) chez les personnes âgées de 18 ans ou plus qui peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité potentielle du chikungunya dans les zones endémiques et de l'actuelle situation épidémique à La Réunion,
- du besoin médical non couvert en dehors des moyens de lutte contre la transmission vectorielle,
- du fait que le vaccin IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant) pourrait apporter une réponse au besoin médical existant, en raison :
 - d'un impact attendu du vaccin IXCHIQ sur la réduction des cas de Chikungunya et sur la morbidité associée (formes sévères et/ou chroniques) au vu des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles ; bien que son impact sur la morbi-mortalité reste à démontrer.
 - d'un impact attendu sur l'organisation des soins des zones d'endémie,

IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant) est modéré dans l'immunisation

active pour la prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya (CHIKV) chez les personnes âgées de 18 ans ou plus selon les recommandations en vigueur dans l'attente de nouvelles données.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour la prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya (CHIKV) selon les recommandations en vigueur de la HAS (avis du 27 février 2025⁴³) et aux posologies de l'AMM.

Le maintien de cet avis est conditionné à l'analyse des résultats des études en cours, des données de pharmacovigilance et des données d'efficacité en vie réelle dans un délai maximal de deux ans.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **Des données d'immunogénicité disponibles :**
 - du seuil prédictif de protection fixé à un titre en anticorps neutralisants ≥ 150 mesuré par le test μPRNT_{50} déterminé au cours d'une étude chez les primates non-humains et confirmé par une étude séro-épidémiologique chez l'être humain, dont la démarche a été acceptée par les autorités réglementaires (EMA, FDA) ;
 - de la **séro-réponse obtenue chez 98,9 %** (IC 95 % [96,7 ; 99,8]) **de l'ensemble des personnes vaccinées âgées de 18 ans et plus**, avec des taux d'anticorps neutralisants supérieurs ou égaux au seuil prédictif de protection **28 jours après l'administration d'une dose unique de vaccin IXCHIQ** dans l'essai pivot de phase III ;
 - **du maintien du taux d'anticorps neutralisants au-dessus de seuil prédictif de protection jusqu'à deux ans** après la vaccination avec des résultats comparables quelle que soit la strate d'âge.
- **Des données de tolérance disponibles :**
 - de l'analyse des données de sécurité regroupées provenant de trois essais cliniques finalisés de phase I et III réalisés aux États-Unis sur 3 610 participants âgés de plus de 18 ans et ayant reçu une dose d'IXCHIQ avec un suivi de 6 mois et montrant un **profil de sécurité acceptable à ce jour**. A noter que des manifestations de type « CHIK-Like » étaient estimées à 12,1 % chez les personnes vaccinées.
 - des déclarations d'évènements indésirables en cours d'investigations par le Control Disease Center (CDC) et dont le lien de causalité avec le vaccin IXCHIQ n'est pour le moment pas établi.

Mais :

- **de l'absence de données concernant l'efficacité clinique du vaccin sur les infections, les formes symptomatiques, les hospitalisations et les décès ;**

⁴³ HAS. Avis du 27 février 2025. Utilisation du vaccin IXCHIQ dans le contexte épidémique de chikungunya dans les territoires de La Réunion et de Mayotte. Disponible : [Utilisation du vaccin IXCHIQ dans le contexte épidémique de chikungunya dans les territoires de La Réunion et de Mayotte](#)

- des incertitudes concernant la durée de protection vaccinale du vaccin IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant),

la Commission considère que IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

5.5 Population cible

Selon les données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE)⁴⁴, les populations adultes de plus de 60 ans vivants à La Réunion étaient de 162 363 adultes en 2021.

Le nombre de professionnels de la lutte antivectorielle s'élève à 150 selon SpF La Réunion.

Le nombre limité de doses de vaccin IXCHIQ disponibles à court terme (10 000 doses, avec une susceptible montée en charge de 30 000 doses) et mobilisables à moyen terme (100 000 doses) semble inférieur à la population cible identifiée dans les recommandations vaccinales en vigueur.

La population cible ne peut pas être estimée avec précision mais devrait s'élever autour de 150 000 sujets.

5.6 Demande de données

Le maintien de cet avis est conditionné aux résultats des études en cours, des données de pharmacovigilance et des données d'efficacité en vie réelle. La Commission réévaluera IXCHIQ (vaccin contre le chikungunya vivant) au regard de toute donnée pertinente dans un délai maximum de deux ans. Aussi :

- La Commission de la Transparence soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS du 27 février 2025 insistant sur l'importance de conduire rapidement des études en vie réelle permettant de documenter l'efficacité et la sécurité du vaccin IXCHIQ en population générale.
- La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours et à venir sur ce médicament.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁴⁴ [Dossier complet – Département de La Réunion \(974\) | Insee](#)

6. Annexes

HAS. Avis du 27 février 2025. Utilisation du vaccin IXCHIQ dans le contexte épidémique de chikungunya dans les territoires de La Réunion et de Mayotte. Disponible : [Utilisation du vaccin IXCHIQ dans le contexte épidémique de chikungunya dans les territoires de La Réunion et de Mayotte](#)



avis_-_utilisation_du_
vaccin_ixchiq_dans_le

IXCHIQ, 19 mars 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr