

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 10 juillet 2025
Par Madame Hélène RICHEZ**



**Le chikungunya : quels sont les moyens de prévention dans le cadre
d'une nouvelle épidémie à La Réunion ?**

Membres du jury :

Président : ALIOUAT-DENIS Cécile-Marie (PhD, HDR), Maître de conférences en Parasitologie, Mycologie médicale et Biologie animale

Directeur, conseiller de thèse : CROZET Romain, Docteur en Pharmacie, Key Account Manager Valneva

Assesseur : DEMARET Julie, Docteure en Pharmacie, Maître de conférences, Praticien Hospitalier (PCU-PH) en immunologie au CHR de Lille

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 1/112

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

I. iv.	II. Nom	III. Prénom	IV. Service d'enseignement	V. VI. Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86

M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	

Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Remerciements

Je remercie en tout premier lieu Romain, mon Directeur de thèse et collègue chez Valneva pour sa disponibilité, ses conseils et pour avoir accepté d'être mon Directeur de thèse. Le soutien que Romain m'a apporté tout au long de la construction de ma thèse m'a été très précieux.

Merci à Nancy pour le temps qu'elle m'a accordé et les informations partagées lors de notre entretien.

Je tiens à remercier chaleureusement Madame Cécile-Marie Aliouat-Denis pour avoir accepté de Présider mon jury de thèse, s'être montrée particulièrement encourageante dans mon projet et très disponible pour m'accompagner dans la construction de ma thèse.

Merci à Madame Julie Demaret pour avoir accepté avec enthousiasme de participer à mon jury.

Merci à Stéphane Loze pour ses conseils légitimes qui m'ont aidée à me lancer.

Je dois une grande reconnaissance à mes parents pour leur patience, leur aide, leur soutien dans ce projet de thèse qui m'a suivi pendant quelques années. Leurs encouragements et disponibilité m'ont aidée dans de nombreuses étapes de ma vie, celle-ci en fait partie.

Un grand merci à mon brownie pour son accompagnement à toute épreuve. Son écoute, ses encouragements, son soutien pour les petits sacrifices que ce travail a demandé et sa foi en moi ont été une source de motivation inestimable pour mener à bien ce travail.

Merci à mes amis, mes coloc, mes frères et mes belles-sœurs pour leurs encouragements dans cette dernière ligne droite de mon cursus de Pharmacie.

A Papi Jean, ma bonne étoile qui me suit depuis ma première année de pharmacie.

Sommaire

INTRODUCTION	20
I. CONTEXTE DE LA MALADIE	21
A. APERÇU DE LA MALADIE	21
1. <i>Virologie du virus du Chikungunya</i>	21
2. <i>Transmission du virus du chikungunya</i>	21
a) Transmission verticale	22
3. <i>Mécanismes de la maladie du chikungunya</i>	22
a) Le rôle de la nsP3 dans l'attachement à la cellule hôte et la réplication du virus	24
4. <i>La réponse de l'hôte à l'infection au CHIKV</i>	24
5. <i>Présentation Clinique</i>	25
a) Phase aiguë	26
b) Phase chronique	27
c) Manifestations atypiques et complications	28
d) Infections au CHIKV chez les femmes enceintes	28
e) Infection au CHIKV chez les enfants	29
6. <i>Facteurs de risque</i>	29
6.1. Facteurs de risque d'infection symptomatique au CHIKV	30
6.2. Facteurs de risque de chikungunya chronique	30
B. EPIDEMIOLOGIE	31
1. <i>La ré-émergence du chikungunya</i>	31
2. <i>Prévalence et incidence du chikungunya dans le monde</i>	33
3. <i>Sous-déclaration</i>	33
4. <i>Transmissions récentes</i>	34
5. <i>Propagation de la maladie</i>	35
a) Globalisation du chikungunya	35
b) Facteurs de transmission du chikungunya	35
c) Distribution actuelle et expansion mondiale des vecteurs du CHIKV	36
d) Distribution future et propagation mondiale des vecteurs du CHIKV	38
C. FARDEAU HUMAIN DE LA MALADIE	38
1. <i>Altération de la qualité de vie en raison de l'incapacité induite par le CHIKV</i>	39
2. <i>Impact sur la santé mentale</i>	39
3. <i>Impact social du chikungunya</i>	39
4. <i>Mortalité</i>	40
D. PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE	40
1. <i>Diagnostics</i>	40
a) Diagnostics différentiels	40
b) Diagnostic moléculaire	41
c) Diagnostic sérologique	41
2. <i>Gestion clinique</i>	42
3. <i>Mesures préventives</i>	42
E. CONCLUSION: LE CHIKUNGUNYA REPRESENTE UN BESOIN MEDICAL NON SATISFAIT	42
1. <i>Le chikungunya est associé à un impact débilant sur la santé</i>	42
2. <i>Le chikungunya est incurable</i>	42
3. <i>Le vaccin IXCHIQ® offre une solution pour protéger les individus des conséquences du CHIKV</i>	43
II. PROFIL PHARMACOLOGIQUE DU VACCIN IXCHIQ®	44
A. NOM ET NATURE DE IXCHIQ®	44
B. INDICATION	44
C. STATUT REGLEMENTAIRE ET APPROBATIONS	45
D. MECANISME D'ACTION	47
1. <i>Plateforme vaccinale</i>	47
2. <i>La réponse immunitaire provoquée par IXCHIQ®</i>	47
E. PROGRAMME DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE D'IXCHIQ®	47
1. <i>Aperçu du programme d'essais cliniques</i>	47
2. <i>VLA1553-101</i>	48

3.	VLA1553-301	49
4.	VLA1553-302	55
5.	VLA1553-303	60
6.	<i>Données d'immunogénicité et de sécurité regroupées des essais de phase I et III chez les adultes</i>	63
7.	VLA1553-321	66
F.	ENVIRONNEMENT CONCURRENTIEL : VACCIN VIMKUNYA® DE BAVARIAN NORDIC	72
1.	<i>Présentation du vaccin</i>	72
2.	<i>Aperçu du développement</i>	72
III.	CAS DE LA REUNION	74
A.	EPIDEMIE DE 2024-2025	74
1.	<i>Séroprévalence faible, favorable à la ré-émergence du virus</i>	74
2.	<i>Suivi de l'évolution des cas</i>	74
3.	<i>Quel risque pour la métropole?</i>	82
B.	EN 2025 UNE NOUVELLE ARME, DE NOUVEAUX ENJEUX	83
1.	<i>Enjeu de protection de la population locale de La Réunion</i>	83
2.	<i>Enjeu de protection de la population des voyageurs français</i>	86
C.	MISE EN PLACE DE LA CAMPAGNE	87
1.	<i>Point de vue laboratoire</i>	87
2.	<i>Point de vue des systèmes de santé locaux, rôle du pharmacien dans la mise en place de la campagne</i>	88
3.	<i>Lancement de la campagne 7 avril</i>	89
D.	LES RISQUES ASSOCIES A LA MISE EN PLACE D'UNE CAMPAGNE DE VACCINATION DE MASSE	89
E.	CONCLUSION	90
IV.	CONCLUSION ET OUVERTURE	92
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	101

Liste des figures et tableaux

- Figure 1. Analyse phylogénétique du CHIKV. Source : Wahid B, et al. Int J Infect Dis. 2017;58:69-76 (1).
- Figure 2. Cycle de transmission du chikungunya Source: Thiboutot MM, et al. Plos Neglected Dis. 2010 (4)
- Figure 3. Diagrammes du virus du chikungunya A) structure B) génome C) pathogénie en phases aiguë et chronique. Source : Roongaraya 2023 (15).
- Figure 4. Séquence temporelle de l'infection, des symptômes et des biomarqueurs dans l'infection par le CHIKV chez l'adulte. Abréviations : CHIKV, virus du chikungunya ; IgM, immunoglobuline M ; IgG, immunoglobuline G. Source : Weaver (26)
- Figure 5. Modèle de pathogenèse aiguë et chronique du CHIKV. Abréviations : CHIKV, virus du chikungunya. Source : Silva et Dermody (12)
- Figure 6. Fréquence de la douleur par localisation au cours de la phase aiguë de l'infection par le chikungunya. Source : Queyriaux et al (29)
- Tableau 1. Facteurs de risque de maladie chronique et sévère
- Figure 7. Origine, propagation et distribution des lignées et des vecteurs du CHIKV de 1952 à 2015. Source: Weaver et al., (26).
- Figure 8. Pays et territoires où des cas de chikungunya ont été reportés pendant les 5 dernières années. Source: CDC Novembre 2024 (71).
- Tableau 2. Foyers récents de CHIKV par continent
- Figure 9. Répartition de l'A. aegypti en Europe, mai 2024. Source : ECDC (98)
- Figure 10 . Répartition d'A. albopictus en Europe, mai 2024. Source : ECDC (98)
- Tableau 3. Comparaison des symptômes de la dengue, du chikungunya et du Zika. Source : Beltrán-Silva et al (119).
- Figure 11. Illustration schématique de la structure du génome d'IXCHIQ®.
- Tableau 4. Statuts réglementaires et approbations d'IXCHIQ®
- Figure 12. Aperçu du programme de développement d'IXCHIQ® pour les populations adulte et pédiatrique.
- Figure 13. Plan de l'étude de phase I (VLA1553-101). H1 : groupe à haute dose revacciné à 12 mois ; H2 : groupe à haute dose revacciné à 6 mois. Source: Wressnigg N, et al. Lancet Infect Dis. 2020 (139).
- Figure 14. Conception de l'étude de phase III (VLA1553-301). Source: Schneider M, et al. Lancet. 2023 (140).
- Tableau 5. Taux de séro-réponse et MGT pour les anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV dans l'étude VLA1553-301 (phase III) (population PP) Source: Schneider M, et al. Lancet. 2023
- Tableau 6. Résumé des EI dans l'étude VLA1553-301 (phase III) (population de sécurité) Source: Schneider M, et al. Lancet. 2023 (140).
- Figure 14 . Effets indésirables sollicités dans les 10 jours suivant la vaccination dans l'étude VLA1553-301 (phase III) (population de sécurité). Source: Schneider M, et al. Lancet. 2023 (140)
- Figure 15 .Plan de l'étude de phase III (VLA1553-302). Source: McMahon R, et al. Journal of Travel Medicine, 2023 (141)

- Tableau 7. Taux de séroréponse et MGT pour les anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV dans l'étude VLA1553-302 (phase III) (population PP) Source: McMahon R, et al. Journal of Travel Medicine, 2023 (141)
- Tableau 8. Résumé des EI dans l'étude VLA1553-302 (phase III) (population de sécurité) Source: McMahon R, et al. Journal of Travel Medicine, 2023 (141)
- Figure 16. Effets indésirables sollicités dans les 10 jours suivant la vaccination dans l'étude VLA1553-302 (phase III) (population de sécurité). 1, 2, 3 indiquent le lot 1, le lot 2 et le lot 3 d'IXCHIQ® McMahon R, et al. Journal of Travel Medicine, 2023 (141)
- Figure 17. Conception de l'étude de phase III (VLA1553-303) Source: MacMahon R et al. The Lancet Inf Dis. August 2024 (142)
- Tableau 9. Taux de séroréponse et moyenne géométrique des titres (MGT) pour les anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV par visite et strate d'âge Population per protocole (PPP) Source: MacMahon R et al. The Lancet Inf Dis. August 2024 (142)
- Figure 18. Immunogénicité regroupée : titres d'anticorps protecteurs maintenus jusqu'à 180 jours après une vaccination par dose unique d'IXCHIQ® Source: Buerger V, et al. J Travel Med. July 2024 (144)
- Figure 19. Immunogénicité regroupée : réponse immunitaire cohérente, forte et durable avec IXCHIQ® dans tous les sous-groupes Source: Buerger V, et al. J Travel Med. July 2024 (144)
- Figure 20. Sécurité regroupée : la vaccination à dose unique de VLA1553 a été généralement bien tolérée et aucun problème de sécurité n'a été identifié Source: Maurer G, et al J. Travel Med July 2024(145).
- Figure 21. Plan de l'étude clinique pivot de phase III (VLA1553-321) pour les adolescents Source: Buerger V et al. The Lancet 2024 (146)
- Tableau 10. Taux de séroréponse pour les anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV au jour 29, au jour 180 et au jour 365 pour les participants séronégatifs au μ PRNT de base dans l'étude 321 Source: Buerger V et al. The Lancet 2024 (146)
- Tableau 11. GMT des anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV par visite et par statut sérologique μ PRNT (PPP) dans l'étude VLA1553-321 Source: Buerger V et al. The Lancet 2024 (146)
- Tableau 12. Résumé des EI dans l'étude VLA1553-321 jusqu'au jour 180 (étude VLA1553-321) (population de sécurité) Source: Buerger V et al. The Lancet 2024 (146)
- Tableau 13. Aperçu des essais cliniques du vaccin Bavarian Nordic CHIV VLP (PXVX0317)
- Figure 22. Courbe des cas confirmés de chikungunya par semaine de début des signes depuis l'identification des premiers cas et jusqu'à la fin de l'année 2024, La Réunion. Source: ARS La Réunion mises à jour le 31/12/2025
- Figure 23. Répartition cartographiée des cas de chikungunya entre l'identification des premiers cas en 2024 et le 5 mars 2025 Source: données ARS La Réunion, données mises à jour le 05/03/2025
- Figure 24. Courbe des cas confirmés de chikungunya par semaine de début des signes depuis l'identification des premiers cas, et jusqu'au 17 mars, La Réunion Source: données ARS La Réunion, données mises à jour le 18/03/2025
- Figure 25. Répartition cartographiée des cas de chikungunya par lieux de domicile, La Réunion, S33/2024 et la S10/2025. Source: données ARS La Réunion, données mises à jour le 18/03/2025
- Figure 26. Evolution du nombre de passages aux urgences pour motif « arboviroses », La Réunion,

- S01/2025 à S10/2025. Source: réseau Oscour®, données mises à jour le 18/03/2025
- Figure 27. Courbe des cas confirmés de chikungunya par semaine de début des signes, La Réunion, S33/2024 à S11/2025. Source: données ARS La Réunion, données mises à jour le 25/03/2025
- Figure 28. Nombre de passages aux urgences pour motif « arboviroses », par semaine et centre hospitalier, La Réunion, S01/2025 à S14/2025. Source: réseau Oscour®, données mises à jour le 14/04/2025
- Figure 29. Distribution de la part d'activité et du nombre estimé de consultations pour des cas cliniquement évocateurs de chikungunya en médecine de ville, par semaine de consultation, La Réunion, S01 à S19/2025. Source: données ARS La Réunion, données mises à jour le 20/05/2025
- Figure 30: Cas de chikungunya à La Réunion et cas importés en France métropolitaine (avril 2005 – décembre 2006). Source: Pialoux G, et al. Lancet Infect Dis. 2007;7:319-327
- Figure 31: Courbe épidémique du chikungunya à La Réunion, en France, en 2005, 2006 et 2007

Introduction

Dans un monde où le réchauffement climatique, les échanges internationaux et la densité de population ne font qu'augmenter, certaines maladies infectieuses émergentes causent d'importants troubles. Le chikungunya est devenu connu du grand public français en 2005 lorsqu'il a été responsable d'une épidémie de grande ampleur sur l'île de La Réunion. A l'origine de ce pic épidémique, une nouvelle souche virale de chikungunya. La mutation de cette souche a rendu un moustique jusque là non vecteur, *Aedes Albopictus*, compétent pour la transmission du virus. Là où le chikungunya était une maladie tropicale, la capacité vectorielle acquise par ce moustique qui vit chez nous, en métropole, en a fait une maladie éventuelle des zones tempérées. En l'absence de traitement curatif, la prise en charge de la maladie repose sur des traitements des symptômes. La prévention passe par la lutte antivectorielle (LAV) et la protection personnelle antivectorielle (PPAV) qui ont pour objectif de réduire les populations de moustiques, et de se protéger à titre individuel des piqûres de moustiques.

La recherche et le développement de l'industrie pharmaceutique de ces dernières années ont permis l'arrivée du premier vaccin au monde contre le chikungunya : IXCHIQ[®], par le laboratoire Valneva.

En 2024, l'histoire se répète, une nouvelle épidémie de chikungunya démarre sur l'île de La Réunion, les autorités françaises alors en mesure de proposer la vaccination doivent se positionner sur la place que doit prendre IXCHIQ[®] pour la prévention de cette maladie auprès de la population locale de La Réunion en situation de crise.

Cette thèse présente l'enjeu que l'épidémie de chikungunya de La Réunion a représenté dans un contexte de lancement d'un nouveau vaccin. Elle abordera donc l'ampleur que cela a pris d'un point de vue épidémiologique, la perception du risque par les autorités de santé, l'importance de la réactivité nécessaire par le laboratoire. On traitera ici de la stratégie de positionnement de la vaccination, la LAV et la PPAV ne sont pas le sujet du travail.

I. Contexte de la maladie

A. Aperçu de la maladie

1. Virologie du virus du Chikungunya

Le chikungunya est une maladie transmise par les moustiques et causée par le virus du chikungunya (CHIKV), qui est un virus à ARN appartenant au genre Alphavirus. Depuis qu'il a été décrit et identifié pour la première fois en Tanzanie en 1952, le CHIKV s'est répandu dans le monde entier et l'on distingue actuellement trois grandes lignées génétiques du virus : l'Afrique de l'Ouest, l'Afrique de l'Est, Centrale et du Sud (ECSA) et l'Asie (1).

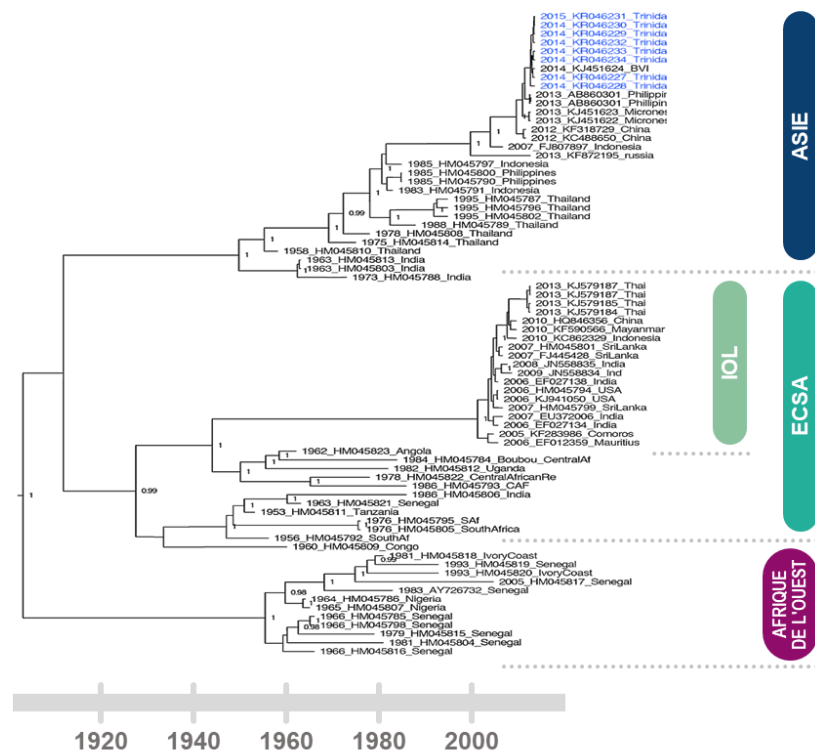


Figure 1. Analyse phylogénétique du CHIKV. Source : Wahid B, et al. Int J Infect Dis. 2017;58:69-76. (1)
IOL : Lignée de l'Océan Indien

2. Transmission du virus du chikungunya

Le CHIKV est un virus ré-émergent transmis par des arthropodes (arbovirus) ; principalement transmis par des moustiques infectés des espèces *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (2). Pendant les périodes épidémiques, les humains sont les principaux hôtes du virus, et lorsqu'il est présent dans le sang des personnes infectées, il peut être transmis à nouveau aux moustiques, qui disséminent alors l'infection à d'autres personnes. (3). La figure 2 illustre le cycle de vie du CHIKV et montre l'interconnexion entre le cycle sylvatique, à gauche, et le cycle urbain, à droite, des espèces *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (2).

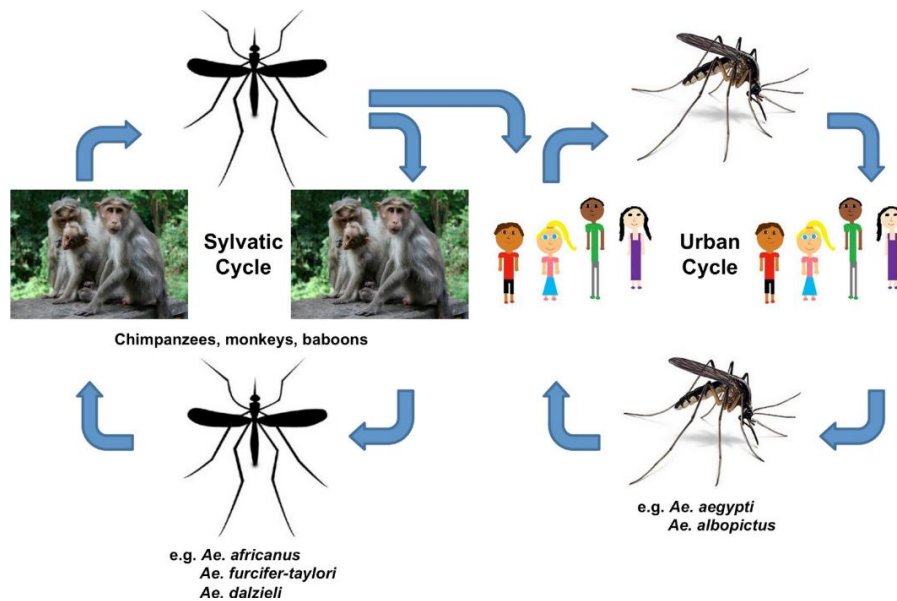


Figure 2. Cycle de transmission du chikungunya
Source: Thiboutot MM, et al. Plos Neglected Dis. 2010 (4).

Il convient toutefois de noter que le maintien du cycle sylvatique, impliquant la transmission du CHIKV entre les primates non humains (PNH) et les moustiques, n'est pas toujours compris (5). Il est suggéré que, pendant les périodes de repos, le CHIKV se maintient dans l'environnement entre les humains ou d'autres animaux et les moustiques. Les rongeurs et les oiseaux sont des exemples d'hôtes réservoirs (6,7).

a) *Transmission verticale*

L'infection par le CHIKV peut se produire par transmission verticale, surtout si la charge virale maternelle est élevée pendant la période intrapartum (8,9,10). L'infection néonatale à CHIKV pourrait survenir dans environ 50 % des accouchements chez les femmes présentant une virémie à CHIKV pendant la période intrapartum (11,12), ce qui concerne donc les nouveaux-nés nés entre la veille et le cinquième jour après les premiers symptômes de la mère. La transmission verticale a été observée pour la première fois en juin 2005 lors de l'épidémie de CHIKV qui a touché plus d'un tiers de la population de l'île de la Réunion, et elle a également été documentée en Amérique latine, avec des taux allant de 27,7 % à 48,3 % (13).

3. *Mécanismes de la maladie du chikungunya*

Le CHIKV est transmis par la salive des moustiques et, après avoir été introduit dans la circulation sanguine ou la peau par la piqûre d'un moustique infecté, il se réplique au site d'inoculation dans les fibroblastes épithéliaux, les macrophages dermiques et les cellules épithéliales et endothéliales locales (14).

Lorsque le CHIKV pénètre dans une cellule hôte, il se fixe à la surface de la cellule en utilisant sa protéine d'enveloppe E1 pour se lier à des récepteurs spécifiques de la cellule. Cette liaison déclenche un processus appelé endocytose médiée par le récepteur, qui fait entrer le virus dans la cellule. Le réarrangement des protéines E1-E2 est déclenché par les faibles valeurs de pH dans l'endosome dues à la présence de particules virales, ce qui entraîne la fusion de la membrane du virus avec la membrane de l'endosome. Il en résulte une traduction initiale de quatre protéines non structurales (nsp 1-4), qui sont responsables de la réplication ultérieure, et de la traduction de cinq protéines structurales (C-E3-E2-6K-E1) qui sont responsables de la construction de nouvelles particules virales (figure 3) (15).

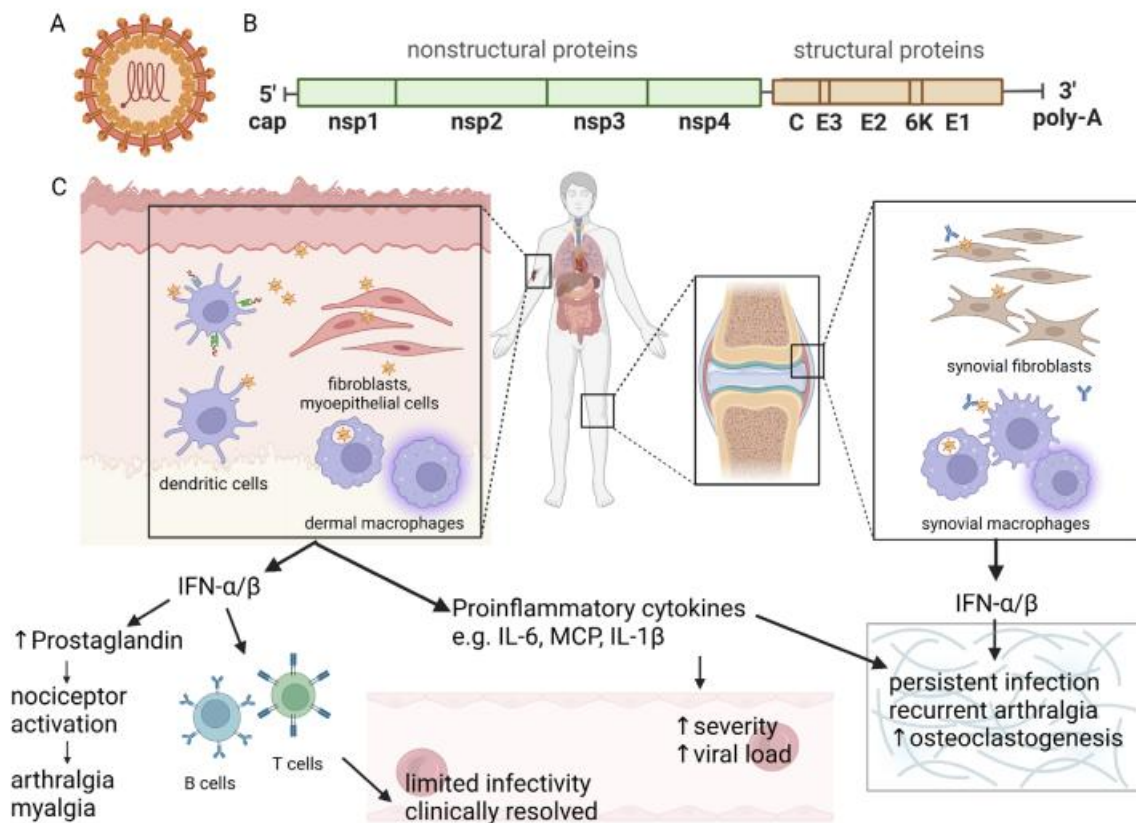


Figure 3. Diagrammes du virus du chikungunya A) structure B) génome C) pathogénie en phases aiguë et chronique.

Source : Roongaraya 2023 (15).

Ce processus de traduction a lieu dans la cellule infectée, où la capsid interagit avec la région C-terminale de E2 pour initier le développement du virion. Le nsp2 est un facteur clé dans l'arrêt de la traduction par l'hôte. La partie E3 contient une séquence de signal pour la localisation dans le réticulum endoplasmique (RE) et dirige la particule prématurée E2-6K-E1 vers la lumière du RE. Ensuite, E3 entrave la boucle de fusion E1 et inhibe la trimérisation de E1 en raison de son environnement à faible pH, ce qui empêche la fusion prématurée de la protéine lors de son passage dans le réseau transgolgien. Pour former des particules virales matures, la protéase furine dérivée de l'hôte clive la protéine E2 prématurée, ce qui entraîne la formation d'un pic mature contenant trois copies des hétérodimères E1-E2. Ces particules virales matures peuvent alors sortir de la cellule infectée et infecter d'autres cellules de l'organisme, poursuivant ainsi l'infection virale (15).

a) Le rôle de la nsP3 dans l'attachement à la cellule hôte et la réplication du virus

Les protéines nsP1-4 sont importantes pour la réplication virale, car nsP4 est la polymérase virale ARN-dépendante qui, avec nsP1-3, forme le complexe de réplication virale. La protéine nsP3 interagit avec plusieurs protéines de l'hôte dans les cellules de mammifères et de moustiques et est nécessaire à la réplication du virus pendant l'infection (16,17).

La réplication du CHIKV dans les tissus périphériques entraîne des charges virales sériques élevées ($>10^4$ à 10^9 copies d'ARN/ml), ce qui permet au CHIKV d'être facilement transmis aux moustiques par le biais d'un repas sanguin. Malgré le déclenchement de réponses immunitaires innées, le virus se propage via la lymphe dans la circulation sanguine, permettant la dissémination vers plusieurs sites de réplication, le plus souvent les organes lymphoïdes (ganglions lymphatiques et rate), la peau et les tissus où se manifestent les principaux symptômes de la maladie (muscles, articulations périphériques et tendons) ; dans les cas les plus graves, le virus se réplique également dans le cerveau et le foie (18).

4. La réponse de l'hôte à l'infection au CHIKV

L'activation du système immunitaire inné - et des interférons de type I en particulier - est fondamentale pour l'élimination des infections aiguës par le CHIKV. En tant que composante de l'immunité adaptative, la réponse immunitaire humorale semble jouer un rôle décisif dans la prévention de l'infection par le CHIKV dans les modèles humains et murins par rapport à la partie cellulaire. (19).

L'infection locale déclenche des récepteurs de reconnaissance des pathogènes et initie la réponse immunitaire en augmentant l'expression de l'interféron de type 1 (IFN- α/β), qui est essentiel pour la clairance virale. Des réponses IFN- α/β inadéquates peuvent conduire à une progression vers une fièvre hémorragique et un choc, ce qui a été démontré sur des souris adultes déficientes en facteurs de réponse aux interférons 3 et 7 (IRF3/7-/-). D'autre part, les composants salivaires dérivés des moustiques modifient les réponses immunitaires vers TH2 pour répondre à l'objectif d'alimentation en sang. Par conséquent, la réplication du CHIKV pourrait bénéficier de ce TH2 induit par la salive puisque les cytokines pro-inflammatoires et les réponses antivirales de l'hôte sont inhibées (19).

On considère que l'infection par le CHIKV confère une immunité à vie (20,21). L'arthrite persistante associée au chikungunya pourrait être liée aux synoviocytes de type fibroblaste infectés par le CHIKV et induire la migration des monocytes humains primaires.

L'infection par le CHIKV déclenche une réponse immunitaire suffisamment adaptative et protège contre les infections ultérieures. Plusieurs études montrent que l'infection par le CHIKV a entraîné la présence d'une glycine hautement conservée (G82) dans la protéine CHIKV-E2, contribuant à une clairance virale inadéquate et à une infection persistante, dans laquelle les lymphocytes T et B jouent un rôle important. On a constaté que les cellules B jouaient un rôle dans la médiation de la clairance du CHIKV et que les cellules T jouaient un rôle essentiel dans le développement de l'enflure des articulations. Des réponses efficaces des cellules T et B sont nécessaires pour la prévention d'une infection persistante par le CHIKV.

5. Présentation Clinique

Le nom « chikungunya » est dérivé de la langue africaine Kimakonde, dans laquelle le mot signifie « se contorsionner » et fait référence à l'apparence voûtée des personnes qui souffrent de douleurs articulaires persistantes liées à la maladie. Les symptômes de l'infection sont similaires à ceux d'autres arbovirus transmis par les moustiques (tels que le Zika et la dengue) (83). Le chikungunya a une phase aiguë (< 3 mois) et une phase chronique (> 3 mois) (22,23). Le chikungunya aigu touche jusqu'à 97 % des personnes infectées et, durant cette phase, les symptômes cliniques apparaissent généralement entre le troisième et le septième jour après l'infection (24,6). La phase aiguë peut être suivie d'une phase chronique multi-morbide avec des symptômes persistants qui durent de plusieurs mois à plusieurs années après l'infection.

La figure 4 présente un schéma de la séquence des symptômes cliniques et des biomarqueurs.

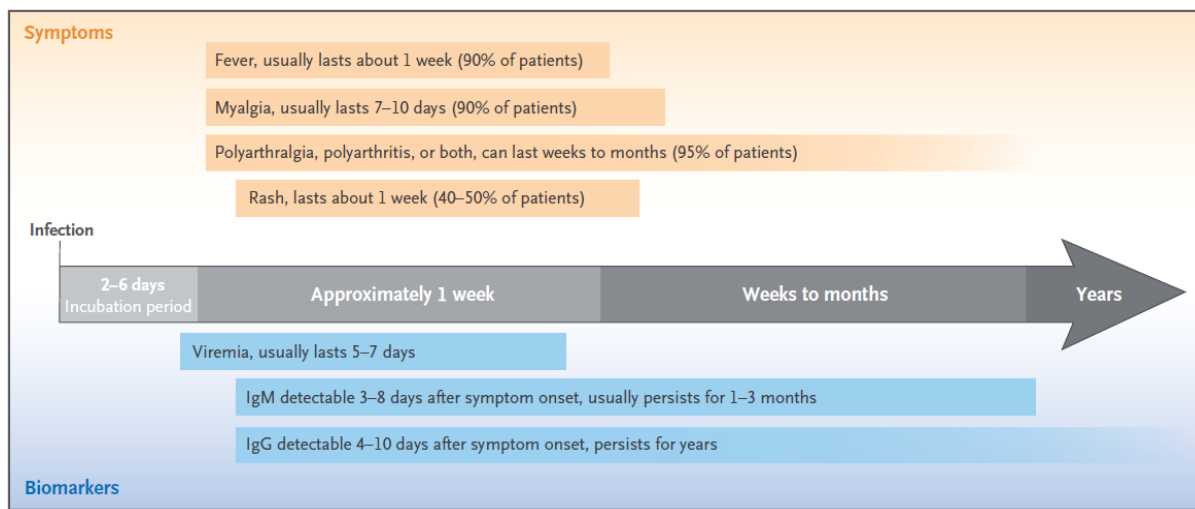


Figure 4. Séquence temporelle de l'infection, des symptômes et des biomarqueurs dans l'infection par le CHIKV chez l'adulte.

Abréviations : CHIKV, virus du chikungunya ; IgM, immunoglobuline M ; IgG, immunoglobuline G.

Source : Weaver (26)

La figure 5 présente un schéma de la pathogenèse avec des sites typiques et atypiques de réplication et de persistance des phases aiguës et chroniques, respectivement (23,149,11).

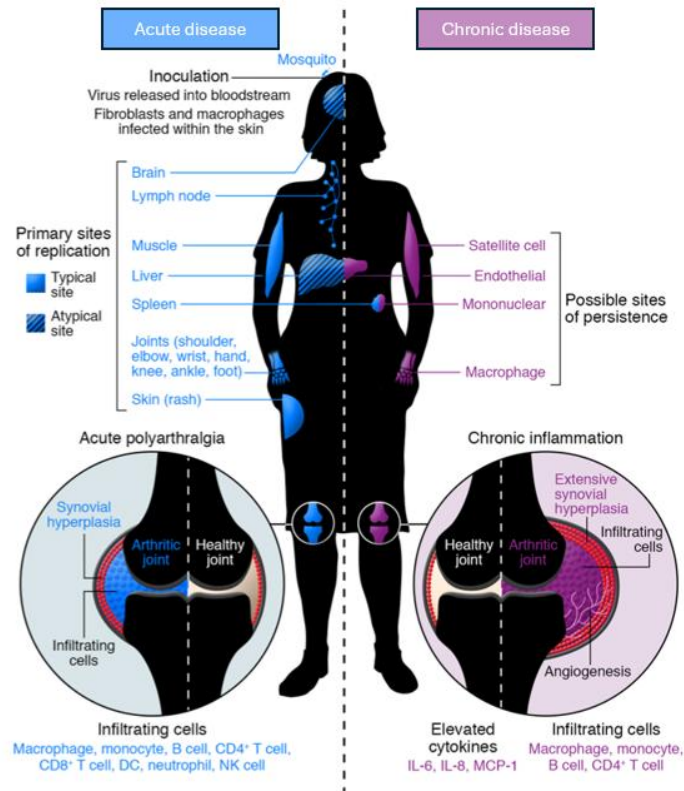


Figure 5. Modèle de pathogenèse aiguë et chronique du CHIKV. Abréviations : CHIKV, virus du chikungunya.
Source : Silva et Dermody (25)

a) Phase aiguë

La phase aiguë se caractérise le plus souvent par l'apparition brutale d'une forte fièvre (>39°C), d'arthralgies et d'une éruption cutanée qui débute généralement entre le troisième et le septième jour après la piqûre du moustique infecté (24,6).

La phase aiguë coïncide avec des niveaux élevés de virus dans le sang (27). Par conséquent, le système immunitaire inné réagit rapidement à la virémie pour contrôler l'infection, ce qui entraîne un déclin rapide au cours de la première semaine d'infection. Les moustiques qui piquent les patients pendant cette période peuvent absorber et transmettre le virus, à moins qu'une protection physique ou chimique contre les piqûres de moustiques ne soit utilisée. (27). Les patients présentent des niveaux élevés de cytokines qui provoquent une inflammation lorsque l'organisme lutte contre le virus. Les fibroblastes situés dans le derme, les capsules articulaires, les fascias musculaires et les insertions tendineuses des muscles sont des cibles virales majeures, et l'infection de ces composants, qui sont riches en terminaisons nerveuses nociceptives, peut expliquer l'intensité de la douleur (28).

La douleur articulaire (typiquement symétrique) est un symptôme prévalent chez presque tous les patients en phase aiguë et peut être accompagnée de raideur (91%), de fièvre (75,8%), d'éruption cutanée (63,6%) et de gonflement (70%) (29). Les symptômes rhumatismaux, y compris les douleurs articulaires, sont le plus souvent signalés au niveau de la tête, des chevilles, des poignets, des coudes,

des orteils, des doigts et des genoux (voir figure 6) (29). Une polyarthrite (>4 articulations touchées) est signalée chez 76% des patients atteints par le CHIKV. Environ 50 à 75 % des patients présentent une éruption maculopapulaire, souvent accompagnée de démangeaisons. D'autres caractéristiques cliniques non spécifiques comprennent une myalgie généralisée (79 %), des douleurs dorsales (67 %), des maux de tête (62 %) et une fatigue importante (37 %). Les symptômes gastro-intestinaux, tels que les nausées, les vomissements, la diarrhée et les douleurs abdominales, sont d'autres symptômes qui surviennent régulièrement chez les patients atteints du CHIKV (6). En outre, certains patients présentent une photophobie et une conjonctivite (30).



Figure 6. Fréquence de la douleur par localisation au cours de la phase aiguë de l'infection par le chikungunya.
Source : Queyriaux et al (29)

Le nombre médian de jours entre l'infection et l'apparition des symptômes est compris entre 2,6 et 11. La durée des symptômes est très variable: tous symptômes confondus, elle va de deux jours (fièvre) à 342 jours (arthralgie).

Les localisations les plus fréquemment signalées (par ordre de fréquence) sont les poignets, les chevilles, les genoux, les épaules, les doigts et les pieds.

L'hospitalisation est nécessaire pour environ 17 % des personnes infectées pendant la phase aiguë de la maladie, ce qui représente une charge importante pour les établissements de santé pendant les épidémies.

b) Phase chronique

La phase chronique est définie par des symptômes qui persistent pendant plus de trois mois, voire plusieurs années (23,27,31,32). Ces symptômes consistent généralement en une arthralgie persistante, une asthénie, des myalgies, des maux de tête, un gonflement et une raideur des articulations qui étaient précédemment touchées pendant la phase aiguë de la maladie (33,34). L'arthralgie à long terme, la manifestation chronique la plus fréquente, est généralement symétrique et polyarticulaire. Les doigts, les poignets, les genoux, les chevilles et les orteils sont les zones les plus

fréquemment touchées pendant la phase chronique. L'arthralgie à long terme peut s'accompagner d'autres symptômes tels qu'un gonflement local, une raideur matinale, de la fatigue et de l'asthénie (35,36).

Les estimations du taux de progression vers une phase chronique varient considérablement (de 10 % à 100 %), en fonction des critères et des définitions utilisés pour les maladies chroniques et des populations examinées. Le taux de chronicité diffère selon les études et la période de mesure (24). Deux revues systématiques récentes et exhaustives réalisées par Paixão et al. (2018) et par Puntasecca et al. (2021) ont toutes deux fait état d'un pourcentage d'environ 40 % de patients atteints d'une maladie aiguë qui passent à la phase chronique (37,38).

Malgré une meilleure compréhension des lésions articulaires associées à l'infection par les alphavirus en général, la cause des symptômes persistants dus à ce genre reste obscure. La réponse inflammatoire de l'hôte, la présence de produits viraux dans les macrophages et les tissus articulaires, et les processus auto-immuns peuvent être impliqués dans la pathogenèse (39).

Les symptômes articulaires chroniques peuvent être liés à la persistance de fibroblastes infectés et/ou d'antigènes viraux, qui déclenchent des réponses pro-inflammatoires prolongées entraînées par l'interleukine-6 et les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (40,41). Les symptômes arthralgiques ont tendance à persister pendant au moins six semaines chez 80 à 100 % des patients ; ce pourcentage diminue progressivement pour atteindre environ 10 % à la fin de la deuxième ou de la troisième année suivant la phase aiguë (42). La persistance virale pourrait également être une cause de maladie articulaire chronique chez certains patients. La présence d'anticorps IgM détectés plusieurs mois après l'infection aiguë suggère la persistance du virus ou de ses antigènes, ce qui peut perpétuer le processus inflammatoire dans les articulations (39).

c) Manifestations atypiques et complications

L'infection par le CHIKV peut entraîner des manifestations typiques et atypiques, tant en phase aiguë qu'en phase chronique, qui peuvent entraîner la mort ou nécessiter des interventions médicales agressives.

Une présentation atypique de la maladie est observée dans 0,5 % des cas et peut inclure des symptômes neurologiques tels qu'une altération de l'état mental, des crises d'épilepsie, un dysfonctionnement moteur et des troubles sensoriels. D'autres manifestations atypiques peuvent inclure des symptômes gastro-intestinaux, des complications hémorragiques, systémiques, oculaires, hépatiques et rénales, ainsi que des troubles cardiovasculaires tels que l'insuffisance cardiaque et l'arythmie (43,44). Ces manifestations peuvent disparaître au cours de la phase aiguë du chikungunya, mais peuvent également persister dans la phase chronique (45).

d) Infections au CHIKV chez les femmes enceintes

L'infection par le CHIKV peut être associée à des taux d'hospitalisation élevés pendant la grossesse (46). Une étude portant sur 1 400 femmes enceintes de l'île de la Réunion pendant l'épidémie de 2005-2006 a montré une différence d'admission à l'hôpital entre les femmes enceintes infectées et non infectées. Le risque d'hospitalisation était significativement plus élevé chez les femmes enceintes infectées par le CHIKV que chez les femmes non infectées, avec un odds ratio (OR) de 1,52 (IC : 1,18-1,95) (46). Malgré cela, l'incidence des fausses couches, des mortinaissances, des accouchements

prématurés et du poids des nouveau-nés ne diffère pas de celle des grossesses non infectées, car le CHIKV n'infecte pas le placenta (47).

e) Infection au CHIKV chez les enfants

Il a été constaté que le chikungunya présentait un risque considérable pour les nourrissons nés de mères symptomatiques (48). Les symptômes néonataux se développent entre 3 et 7 jours de vie et vont d'une présentation légère (43%) à une infection sévère (53%) (9). L'infection sévère présente plusieurs complications, telles que la fièvre, des difficultés d'allaitement, des manifestations neurologiques, des manifestations hématologiques, une encéphalite, une coagulation intravasculaire, une détresse respiratoire aiguë et un handicap permanent (8,49,9,50). Dans une étude de cohorte réalisée pendant l'épidémie sur l'île de la Réunion, 10 des nouveau-nés de 84 femmes ayant contracté une infection aiguë à CHIKV pendant leur grossesse ont eu des crises graves. Les crises graves comprenaient quatre cas de méningo-encéphalite et trois cas de coagulation intravasculaire. Tous les cas graves concernaient des femmes présentant une virémie et de la fièvre pendant la période intrapartum (50).

Cependant, des manifestations atypiques et graves telles que des éruptions cutanées, des complications neurologiques, une méningo-encéphalite et un choc septique peuvent survenir chez les enfants (51, 150), souvent avec une apparition rapide dans les premiers jours suivant l'acquisition de l'infection. De plus, des issues graves sont souvent signalées chez les enfants de moins de deux ans (56,27,52,53). La fièvre due à une infection par le CHIKV chez les nourrissons de moins de trois mois a été associée à un risque d'infection bactérienne grave (54).

6. Facteurs de risque

Bien que tout le monde puisse être infecté par le CHIKV, certaines personnes sont considérées comme présentant un risque accru de maladie grave ou d'évolution vers la chronicité. Les facteurs environnementaux, l'âge avancé et les comorbidités, telles que l'hypertension et le diabète, sont des facteurs de risque de contracter le CHIKV, ainsi que d'exacerbation et de chronicité de la maladie et, en fin de compte, de décès (55).

L'âge, la durée de la maladie aiguë et les comorbidités sont des facteurs de risque courants de développement d'une maladie symptomatique grave ou chronique (voir tableau 1).

Facteurs de risque d'une forme chronique	Facteurs de risque d'une forme sévère
Age > 45 ans	Age ≥65 ans et nouveau-nés
Longue phase aiguë	
Charge virale élevée pendant la phase virale	
Réponse immunitaire intense dans la phase post virémique	
Comorbidités: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertension ○ Diabète de type 2 ○ Maladie cardiovasculaire ○ Obésité ○ Asthme 	Comorbidités: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertension ○ Diabète sucré ○ Maladie cardiovasculaire ○ Maladie rénale chronique

Tableau 1. Facteurs de risque de maladie chronique et sévère
Source: Rama K, et al. PLoS Negl Trop Dis 2024 (55).

a) *Facteurs de risque d'infection symptomatique au CHIKV*

Les groupes identifiés comme présentant un risque accru de maladie symptomatique et de chronicité comprennent les nouveau-nés exposés en période intrapartum, les adultes ≥65 ans et les personnes souffrant de pathologies sous-jacentes et de comorbidités, telles que l'hypertension, l'obésité, le diabète ou les maladies cardiovasculaires (151). Les patients atteints de diabète de type 2 risquent de développer des symptômes après l'infection, car l'infection par le CHIKV a un impact négatif significatif sur le contrôle de la glycémie (57). Le fait de considérer l'obésité comme un état inflammatoire avec des niveaux accrus de cytokines pourrait expliquer sa présence en tant que facteur de risque - les changements inflammatoires déjà présents en raison de l'obésité peuvent exacerber les changements inflammatoires dus à l'infection par le CHIKV (58). D'autre part, il a également été démontré que les personnes du groupe sanguin O peuvent être plus susceptibles de développer le chikungunya que les personnes des autres groupes sanguins, bien que le mécanisme exact ne soit pas encore clair (59).

b) *Facteurs de risque de chikungunya chronique*

De nombreuses études font état de facteurs de risque pour le chikungunya chronique. Les groupes suivants présentent un risque de maladie grave ou d'évolution vers la chronicité (60):

- Adultes de plus de 45 ans
- Personnes souffrant de maladies chroniques (par exemple, maladies cardiovasculaires, obésité, diabète ou asthme)
- Nouveau-nés infectés au moment de la naissance
- Charge virale élevée pendant la phase aiguë
- Réponse immunologique sévère pendant la phase post-virémique

Comme pour l'infection symptomatique à CHIKV, le facteur de risque le plus signalé pour le développement du chikungunya chronique est la présence de comorbidités.

Des facteurs de risque autres que les comorbidités ont été rapportés dans la littérature. Parmi eux, un repos insuffisant, une charge virale élevée et une atteinte articulaire marquée pendant la phase aiguë sont des facteurs de risque de développement d'un chikungunya chronique. Les patients âgés de plus de 35 ans et présentant une maladie articulaire préexistante ont également un risque plus élevé de développer un chikungunya chronique (39).

B. Epidémiologie

1. La ré-émergence du chikungunya

La prévalence et l'incidence du chikungunya ont été rapportées par plusieurs études menées en Afrique, en Asie, en Océanie, en Amérique et en Europe. Les taux de séroprévalence varient considérablement d'un pays à l'autre en fonction des épidémies en cours ou des situations endémiques. En outre, la co-infection par d'autres maladies fébriles, telles que le virus de la Dengue (DENV) peut entraîner des erreurs de diagnostic, ce qui contribue à faire varier les taux de prévalence et d'incidence du chikungunya.

L'augmentation sans précédent de la propagation du CHIKV au cours de la dernière décennie a conduit l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à inscrire le chikungunya sur sa liste restreinte d'agents pathogènes prioritaires dans le cadre de son plan directeur pour la recherche et le développement (61).

De 2004 à 2007, d'importantes épidémies de CHIKV sont survenues dans divers pays et territoires insulaires de l'océan Indien, dont les Comores, Madagascar, Mayotte, Maurice, La Réunion, les Seychelles et l'Inde. Le CHIKV était généralement transmis par les moustiques *Aedes aegypti* ; cependant, coïncidant avec une adaptation qui a permis une transmission exceptionnellement efficace par les moustiques *Aedes albopictus* en 2005, l'infection par le CHIKV s'est propagée rapidement dans des climats plus tempérés où il n'avait pas posé de problème auparavant, notamment en Europe, dans les Caraïbes et en Amérique du Nord (62,63). La figure 7 présente une carte des zones d'origine, de propagation et de distribution des lignées et des vecteurs du CHIKV.

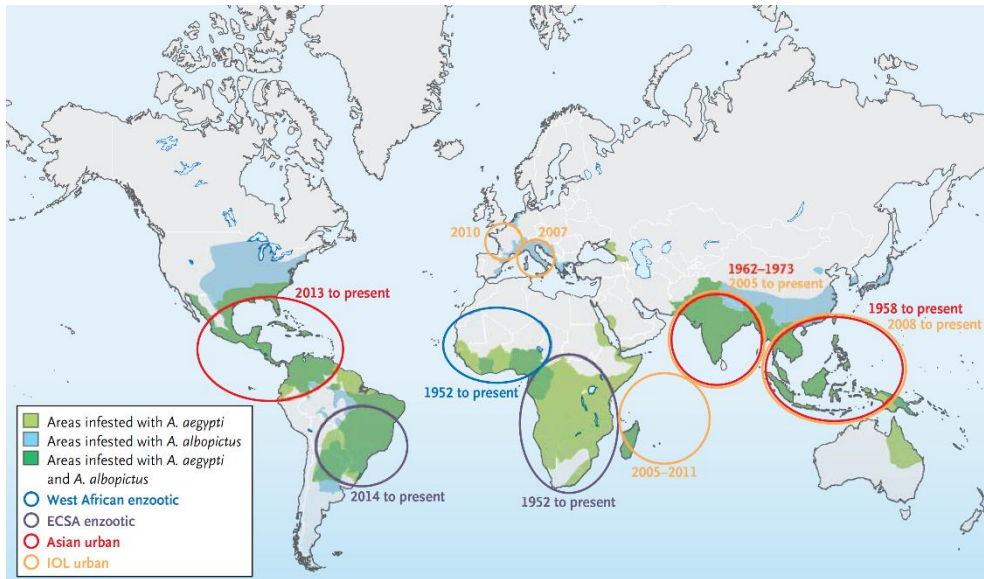


Figure 7. Origine, propagation et distribution des lignées et des vecteurs du CHIKV de 1952 à 2015. Abréviations : CHIKV, virus du chikungunya ; ECSA, Afrique orientale, centrale et du Sud ; IOL, lignée de l'océan Indien.

Source: Weaver et al., (26).

L'une des plus grandes épidémies récentes s'est produite à La Réunion, dans l'océan Indien, où l'épidémie de 2005-2006 a touché environ un tiers (266 000 personnes sur 770 000) de la population (65). Au plus fort de l'épidémie, durant la première semaine de février 2006, l'incidence a été estimée à plus de 47 000 cas (66,67). L'Inde a connu une épidémie explosive de CHIKV qui a débuté au Kenya en 2004 et s'est propagée aux îles de l'océan Indien et à l'Inde continentale. Cette flambée a touché plus de 1,4 million de personnes, dont un nombre important de cas associés à des voyageurs et transmis au Canada, à la Martinique, à l'Amérique du Sud et à l'Europe (68,69). Bien que l'Afrique et l'Asie soient les régions les plus touchées par le chikungunya, des cas de transmission locale du CHIKV ont été signalés sur les cinq continents (70).

La distribution mondiale actuelle du CHIKV est présentée à la figure 8.

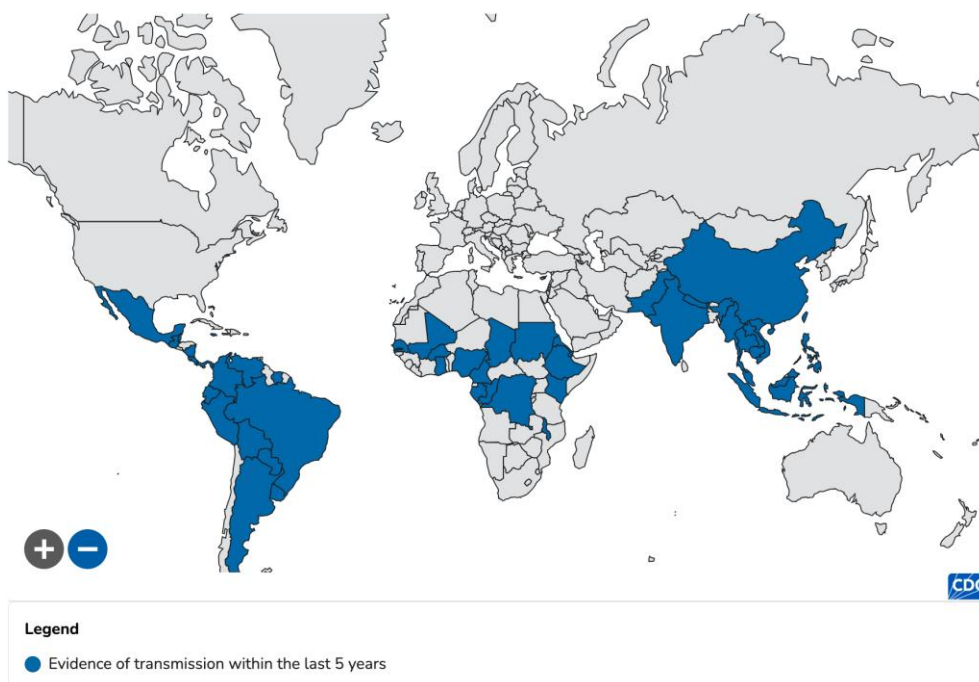


Figure 8. Pays et territoires où des cas de chikungunya ont été reportés pendant les 5 dernières années. Cette carte n'inclut pas les pays/territoires où seuls des cas importés ont été documentés. Source: CDC Novembre 2024 (71).

2. *Prévalence et incidence du chikungunya dans le monde*

Selon une étude portant sur la charge mondiale du chikungunya, 110 pays et régions ont signalé des cas de chikungunya entre 2011 et 2020, avec 18,7 millions de cas de chikungunya estimés au total sur cette période, y compris l'ajustement pour la sous-notification.

La charge réelle du chikungunya est probablement sous-estimée en raison de facteurs tels que les diagnostics erronés, les infrastructures de diagnostic limitées et les problèmes d'accès aux soins de santé (72). Les estimations quantitatives sont rares et varient d'un pays à l'autre, en fonction de l'accès aux soins et des systèmes de surveillance (152). Entre 2011 et 2020, la plupart des cas ont été signalés en Amérique latine et dans les Caraïbes, avec plus de sept millions de cas. Les pays où le nombre de cas est le plus élevé sont le Brésil (3,2 millions), la République dominicaine (2,7 millions) et l'archipel de la Polynésie française (1,6 million). C'est en Europe centrale, en Europe de l'Est et en Asie centrale que le nombre de cas est le plus faible, avec 202 cas répartis dans six pays, principalement en raison de l'importation du chikungunya.

3. *Sous-déclaration*

L'évaluation de l'incidence et de la prévalence du chikungunya peut être imprécise pour plusieurs raisons, notamment la possibilité d'une présentation asymptomatique de la maladie, l'absence de tests de laboratoire et les diagnostics erronés avec d'autres maladies.

Les patients qui sont infectés mais ne présentent pas de symptômes peuvent ne pas avoir de confirmation sérologique du CHIKV, ce qui contribue à la sous-déclaration de la maladie. De plus,

même en présence de chikungunya symptomatique, les tests de laboratoire pour la maladie ne sont pas largement disponibles ou effectués dans de nombreuses zones touchées, ce qui entrave l'évaluation de son épidémiologie (72). Une autre raison qui peut influencer l'inexactitude de la documentation de la prévalence du chikungunya est son diagnostic erroné comme d'autres maladies fébriles. Le chikungunya circule dans des zones similaires à celles de la dengue, du Zika et du paludisme, en plus de présenter des symptômes et des vecteurs similaires à ceux de ces maladies (73). Par conséquent, les cas de chikungunya peuvent être sous-déclarés, ce qui sous-estime sa véritable portée géographique et peut affecter la prise en charge clinique et le pronostic des personnes infectées (74).

4. *Transmissions récentes*

Le tableau 2 donne un aperçu des foyers de CHIKV les plus récents par continent.

Mois, Année	Lieu, pays	Nombre de cas	Sources
	Europe		
Août 2017	Lazio, Italie	270	ECDC (153)
Juillet 2017	France, département du Var, Le Cannet-des- Maures et Taradeau	17	ECDC (153)
	Asie et Pacifique		
2024	Pakistan	1 302	ECDC (154)
2024	Maldives	389	
2024	Thaïlande	280	
2024	Inde	69,395	
2024	Timor Leste	195	
	Amériques et les Caraïbes (cas cumulés par année)		
2024	Brésil	379 584	PAHO (73)
2024	Paraguay	2 749	
2024	Argentine	776	
2024	Bolivie	394	
2023	Brésil	266 297	
2023	Paraguay	140 905	
2023	Argentine	1 746	
2023	Bolivie	1 468	

2022	Brésil	265 289	
2022	Belize	2 509	
2022	Paraguay	2 443	
2022	Guatemala	2 086	
	Afrique		
2019	Congo	6 149	Africa CDC (155)
2018	Soudan	13 978	
2018	Kenya	453	

Tableau 2. Foyers récents de CHIKV par continent

5. *Propagation de la maladie*

a) *Globalisation du chikungunya*

Depuis qu'il a été identifié pour la première fois en Tanzanie en 1952, des épidémies de chikungunya se sont produites périodiquement pendant des décennies. Actuellement, les zones d'endémie évoluent et s'étendent. Plusieurs facteurs contribuent à la propagation mondiale du chikungunya, notamment l'adaptation du CHIKV à de nouveaux vecteurs et l'expansion continue des moustiques vecteurs dans un climat plus tempéré. Le réchauffement de la planète et le changement climatique augmentent le risque d'expansion du chikungunya, car l'habitat des vecteurs continue de s'étendre, ce qui accroît le risque de flambée dans les régions plus chaudes des États-Unis et de l'Europe (75,76). On estime que plus des trois quarts de la population mondiale vivent dans des zones à risque de transmission du CHIKV (77,78).

b) *Facteurs de transmission du chikungunya*

La récente propagation du CHIKV est liée à la dissémination mondiale du vecteur du CHIKV, les moustique du genre *Aedes*, qui est elle causée par le changement climatique, la mondialisation, le changement d'utilisation des terres et les facteurs socio-économiques.

Le CHIKV peut provoquer des flambées importantes, explosives et imprévisibles avec des taux d'attaque élevés, touchant un tiers à trois quarts de la population dans les zones où le virus circule (79,80). Il ne s'écoule que quelques semaines, voire quelques mois, entre le premier cas et le pic de l'épidémie.

Les moustiques se reproduisent dans les régions chaudes et humides (81), et les températures plus élevées favorisent le développement des larves et l'activité des moustiques adultes. Une humidité de l'air élevée favorise la longévité des adultes et, par conséquent, augmente le potentiel de transmission du virus (82).

Les facteurs clés qui doivent être réunis pour qu'une épidémie de CHIKV advienne sont la présence du vecteur dans la région, une disponibilité suffisante d'hôtes et des conditions environnementales favorables à la reproduction, à la survie et à la transmission du virus (84).

c) *Distribution actuelle et expansion mondiale des vecteurs du CHIKV*

La distribution et la propagation mondiale du chikungunya sont principalement facilitées par deux moustiques vecteurs : *A. aegypti* et *A. albopictus* (85). Actuellement, *A. aegypti* et *A. albopictus* sont présents sur tous les continents à l'exception de l'Antarctique. La transmission du CHIKV à l'homme par *A. aegypti* et *A. albopictus* se produit dans le cadre de ce que l'on appelle le cycle de transmission urbaine (86,87). Le cycle de transmission urbaine se produit lorsqu'un moustique naïf absorbe du sang virémique d'un hôte (humain), que le virus se réplique dans le moustique et que ce dernier transmet le virus à un autre humain.

Vers 2005, une souche mutante de CHIKV est apparue, ce qui a permis aux moustiques *Aedes albopictus* (également connus sous le nom de moustiques tigres) d'être plus facilement infectés. Depuis lors, ce moustique a rapidement propagé la maladie dans des climats plus tempérés, où il ne posait pas de problème auparavant, notamment en Europe, dans les Caraïbes et en Amérique du Nord (62,63). Cette nouvelle souche est rapidement devenue la souche la plus détectée en Europe et a déclenché une épidémie explosive en Italie en 2006 (88). D'autre part, en 2013, les premiers cas de contamination locale ont été signalés dans les îles des Caraïbes (89).

Aedes aegypti

Historiquement, *A. aegypti* se concentrait principalement en Afrique. Toutefois, la traite des esclaves a favorisé son expansion à l'échelle mondiale et sa propagation dans d'autres régions (90). L'*A. aegypti* dépend de conditions humides et chaudes pour la transmission des maladies et la reproduction, on le trouve principalement dans les régions tropicales et subtropicales (91). L'espèce *A. aegypti* s'est adaptée, passant d'une alimentation à base de sang animal à une alimentation à base de sang humain, ce qui a facilité la transition du CHIKV du cycle sylvatique au cycle de transmission urbain. *A. aegypti* est désormais associé à l'habitat humain dans les environnements urbains ou périurbains (92). Le moustique utilise des sites de reproduction intérieurs et extérieurs tels que des récipients de stockage d'eau, des réservoirs d'eau, des vases à fleurs, des pneus de véhicules (85,90,94). *A. aegypti* est le vecteur le plus important dans la transmission du CHIKV dans la plupart des régions du monde (94).

L'Asie, suivie des Amériques, présente les taux d'occurrence les plus élevés pour *A. aegypti*. L'*A. aegypti* a également été signalé en Europe, en Afrique et en Australie. En Asie, l'*A. aegypti* est concentré en Asie du Sud-Est et en Inde. Jusqu'en 2014, les pays d'Asie et d'Océanie ayant signalé la plus forte occurrence d'*A. aegypti* étaient Taiwan, l'Indonésie, la Thaïlande, l'Inde, l'Australie, le Vietnam, la Malaisie, Singapour, les Philippines et le Cambodge (90). Dans les Amériques, *A. aegypti* est surtout signalé dans le nord du Brésil, aux États-Unis, au Mexique, en Colombie, en Argentine, à Trinité-et-Tobago, au Venezuela, à Cuba, à Porto Rico et au Pérou (90). Aux États-Unis, la présence d'*A. aegypti* a été fréquemment signalée dans le sud de la Californie, de l'Arizona, du Texas, de la Louisiane et de la Floride, et sporadiquement dans l'Arkansas, le Tennessee, la Caroline du Nord et du Sud, le Maryland, le New Jersey, Washington D.C., le Kansas et Chicago (95). En Europe, comme le montre la carte de l'ECDC (figure 9), le moustique n'est établi que dans certaines parties de la Turquie, de la Géorgie, de Madère (Portugal) et de la Russie, et il a été introduit aux Pays-Bas et en Ukraine (96). Les rapports relativement rares pour l'Afrique signifient qu'il n'est pas certain que les zones hautement appropriées soient déjà colonisées par les vecteurs (90). Toutefois, les signalements confirmés de l'espèce montrent qu'elle est présente dans un large éventail de pays africains, dont le Ghana, le Mozambique, la Namibie, le Nigeria, le Kenya, le Cap-Vert, le Sénégal, la Côte d'Ivoire, la République-Unie de Tanzanie, le Soudan, le Cameroun, Madagascar, le Gabon, Mayotte et la Sierra Leone (97). Enfin, *A. aegypti* est également concentré sur la côte est de l'Australie (90).

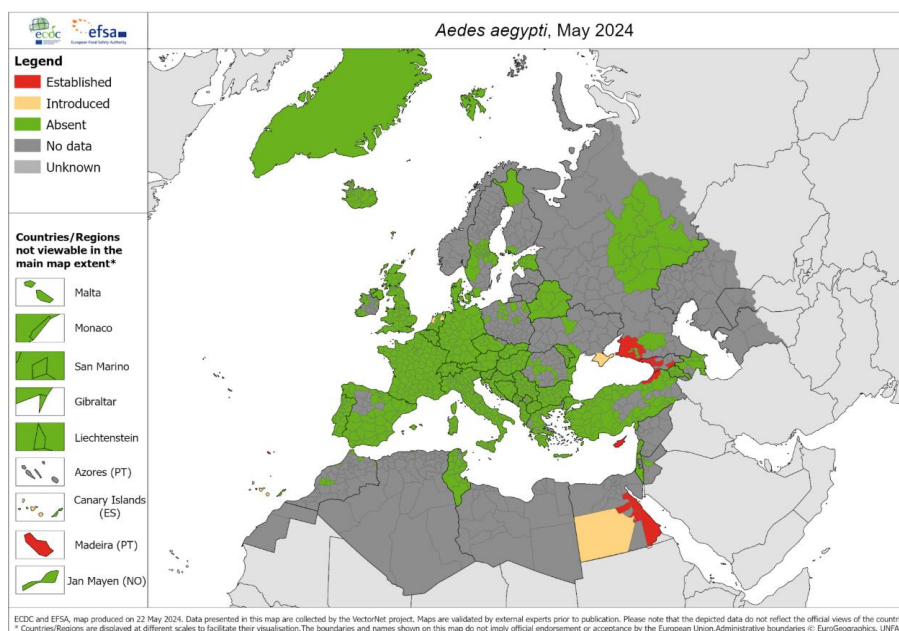


Figure 9. Répartition de l'*A. aegypti* en Europe, mai 2024.
 Abréviations : NO, Norvège ; PT, Portugal ; ES, Espagne.
 Source : ECDC (98)

Aedes albopictus

A. albopictus est né en Asie en tant que moustique zoophile impliqué dans le cycle sylvatique. Comme *A. aegypti*, *A. albopictus* est passé en partie au cycle de transmission urbain. *A. albopictus* se rencontre dans les zones rurales, périurbaines et urbaines. *A. albopictus* utilise toute une série de sites de reproduction tels que les cabosses de cacao, les coques de noix de coco, les trous d'arbres, les mares rocheuses, les récipients artificiels, les pneus de véhicules et les cabosses de plantes (93). Il préfère se nourrir à l'extérieur pendant la journée et se nourrit de diverses espèces aviaires et mammifères, y compris l'homme (90,94,99). *A. albopictus* est présent dans les régions tropicales, subtropicales et tempérées (93). La plasticité écologique de cette espèce lui permet d'avoir une gamme d'habitats plus large que celle d'*A. aegypti* : les œufs d'*A. albopictus* peuvent subir une diapause et donc persister pendant des hivers trop froids pour la survie des adultes, ce qui facilite leur distribution dans des régions au climat plus tempéré (92).

L'Asie, suivie des Amériques, présente les taux d'occurrence les plus élevés pour *A. albopictus*. En 2014, les taux de présence les plus élevés pour l'Asie et l'Océanie ont été enregistrés à Taiwan, en Malaisie, en Indonésie, en Inde, au Japon, en Thaïlande, à Singapour, en République démocratique populaire du Laos, aux Philippines et au Viêt Nam (90). Dans les Amériques, *A. albopictus* a été enregistré pour la première fois à Trinité-et-Tobago en 1983, puis aux États-Unis en 1985 et au Brésil en 1986 (100). Aujourd'hui, *A. albopictus* est présent dans de nombreux pays des Amériques. Aux États-Unis, l'espèce est surtout présente dans les États du sud-est, du centre-sud et du centre sur la côte de l'Atlantique, et jusqu'à l'Indiana, l'État de New York et le New Hampshire (95). Les autres pays d'Amérique où l'on signale un grand nombre d'*A. albopictus* sont le Brésil, le Mexique, les îles Caïmans, Haïti, le Guatemala, le Venezuela, la Colombie, Cuba et Porto Rico (90). En Europe, *A. albopictus* a été introduit pour la première fois en Albanie en 1979, puis en Italie en 1990 (86,101). Aujourd'hui, l'espèce s'est répandue dans toute l'Europe (86) : elle a été récemment introduite au Portugal et au Royaume-Uni et s'est établie dans de nouvelles régions d'Espagne, à Gibraltar, en France, dans des régions d'Allemagne et des Pays-Bas, en Bulgarie, en Croatie, en Roumanie et autour de la côte orientale de la mer Noire (101). La distribution la plus récente d'*A. albopictus* en Europe peut être consultée sur la figure 10. Dans la

plupart des régions représentées sur la carte, les œufs sont en diapause pour survivre à l'hiver, de sorte que l'activité du vecteur est saisonnière (101). En Afrique, *A. albopictus* a été signalé au Nigeria, au Cameroun, au Gabon, en République centrafricaine, en République du Congo, en Côte d'Ivoire, à Madagascar, en Afrique du Sud, au Mali, au Maroc, au Mozambique et dans certaines îles de l'océan Indien (102). En Australie, *A. albopictus* n'est signalé que sporadiquement dans les ports internationaux australiens et n'est pas établi sur le continent ; cependant, il est implanté sur un certain nombre d'îles dans le détroit de Torres, un détroit entre l'Australie et la Nouvelle-Guinée (103).

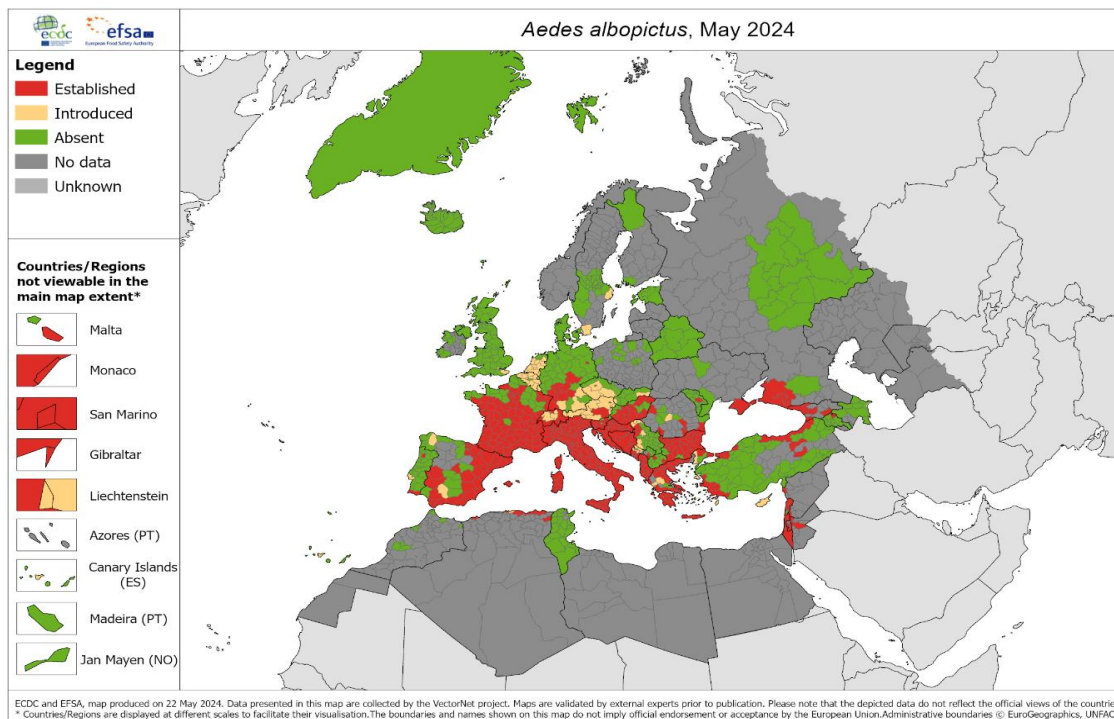


Figure 10 . Répartition d'*A. albopictus* en Europe, mai 2024.

Abréviations : NO, Norvège ; PT, Portugal ; ES, Espagne.

Source : ECDC (98)

d) *Distribution future et propagation mondiale des vecteurs du CHIKV*

On s'attend à ce que les deux vecteurs continuent d'étendre leur distribution au-delà de leur répartition actuelle. *A. aegypti* devrait principalement s'étendre dans de nouvelles zones tempérées et septentrionales aux États-Unis et en Chine et, dans des circonstances climatiques extrêmes, dans le sud de l'Italie et en Turquie. *A. albopictus* devrait s'étendre à toute l'Europe, atteignant finalement toute la France et l'Allemagne, ainsi que le nord des États-Unis et les régions montagneuses d'Amérique du Sud et d'Afrique de l'Est (92).

C. Fardeau humain de la maladie

Le chikungunya a des conséquences potentiellement débilatantes à long terme, sans traitement spécifique (6,85,86). L'objectif actuel du traitement de l'infection par le chikungunya est d'atténuer les symptômes aigus et chroniques et de pallier le fardeau de la maladie. Les personnes qui subissent une évolution sévère de l'infection à CHIKV ne retrouvent pas leur état de santé antérieur en raison de

l'invalidité à long terme et de la charge médicale, ainsi que de l'impact physique, social et psychologique dû au chikungunya (111).

1. Altération de la qualité de vie en raison de l'incapacité induite par le CHIKV

L'infection par le CHIKV est associée à des taux de morbidité élevés et à une gêne physique, ce qui a un impact considérable sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et sur le fonctionnement quotidien des patients. Plusieurs études ont fait état d'une altération de la QVLS due à l'invalidité induite par le CHIKV dans différentes régions du monde.

Les douleurs articulaires et les autres symptômes arthralgiques des différentes phases du chikungunya entraînent une incapacité physique grave qui a un impact significatif sur la qualité de vie des patients affectés en nuisant à leur fonctionnement quotidien. Plusieurs études ont rapporté que les patients en phase aiguë ou chronique étaient limités dans leur mobilité, leurs soins personnels et leurs activités quotidiennes. Dans ces études, le pourcentage de patients limités dans des activités spécifiques allait de 5 % pour la dépendance à l'égard des autres pour les soins personnels à 54,8 % pour la limitation de la capacité à marcher ou à ramasser un objet (104). En outre, la vie sociale peut être entravée et les patients ont déclaré que le retour aux activités quotidiennes normales (55,8 %) ou au travail (36,2 %) était difficile, comme l'a rapporté l'étude de Couzigou et al. (105).

2. Impact sur la santé mentale

La santé mentale de nombreux patients est affectée par l'infection à CHIKV, car ils ressentent de la douleur, ainsi que des troubles psychologiques, de l'humeur et du sommeil. La dépression ou l'humeur dépressive sont signalées comme une conséquence à long terme de l'infection par le CHIKV (29,106,105). Des complications psychiatriques ont été signalées dans d'autres infections virales, comme la dengue. Il est suggéré qu'elles peuvent agir comme des facteurs de stress psychologique provoquant des changements neurochimiques dans le cerveau et entraînant par conséquent des symptômes dépressifs et de l'anxiété (107). D'autres symptômes liés à la santé mentale ont été signalés, tels que des troubles du sommeil, de la mémoire ou de la concentration (36).

3. Impact social du chikungunya

L'infection par le CHIKV a un impact économique majeur lié à la santé, car l'invalidité entraîne une perte de productivité dans les phases aiguë et chronique. Au fur et à mesure que la durée de la maladie passe de la phase aiguë à la phase chronique, le nombre de jours de travail et d'heures de travail perdus tend à augmenter (108,109). L'ampleur de l'impact de l'infection par le CHIKV sur la perte de productivité et la situation financière varie considérablement d'une étude à l'autre. Des douleurs persistantes et des symptômes incapacitants, en particulier l'arthralgie, ont affecté la capacité de travail de 12% à 89% des patients (105,109). Au cours de la phase aiguë, l'infection par le CHIKV a entraîné une absence médiane de 4 à 35 jours de travail, et au cours de la phase post-aiguë, une absence médiane de 6 à 37 jours de travail (105,108,109,110).

4. *Mortalité*

Le CHIKV a toujours été associé à un taux de mortalité relativement faible (111). Dans l'ensemble, on estime que le taux de létalité se produit chez environ 1 patient sur 1 000 (0,1 %) et, dans les cas atypiques, chez jusqu'à 110 patients sur 1 000 (38,112,113).

Néanmoins, les taux de mortalité varient considérablement d'une étude à l'autre. Le taux de mortalité au cours de la flambée de 2005 à 2006 sur l'île de la Réunion a été estimé entre 0,3 et 1 pour 1 000 cas symptomatiques, les taux de mortalité augmentant sensiblement avec l'âge (114).

La plupart des décès ont été signalés chez des nouveau-nés ou des nourrissons, des personnes âgées et des adultes souffrant de troubles sous-jacents (115).

L'âge médian des cas mortels de chikungunya dans la revue de littérature de Puntasecca et al. (2021) était de 60 ans (111). La mortalité peut être plus élevée pour les cas atypiques de chikungunya chez les patients présentant des comorbidités sous-jacentes (par exemple, troubles respiratoires, cardiovasculaires et neurologiques) et peut être plus élevée avec l'âge (116).

D. **Prise en charge de la maladie**

1. *Diagnostics*

Les signes cliniques du chikungunya sont similaires à ceux d'autres maladies virales et arbovirus ; un diagnostic précis est donc essentiel (117). L'infection par le CHIKV doit être envisagée chez les patients présentant une fièvre aiguë et des douleurs articulaires multiples, en particulier chez ceux qui ont séjourné dans des zones où la transmission du virus est reconnue (118). Une culture virale peut identifier le virus au cours des trois premiers jours de l'infection par le CHIKV. Au cours des huit premiers jours de la maladie, l'ARN du CHIKV peut fréquemment être détecté dans le sérum (118). Les anticorps contre le CHIKV se développent généralement à la fin de la première semaine d'infection. Le diagnostic peut être confirmé par des méthodes moléculaires et sérologiques standard.

a) *Diagnostics différentiels*

Le diagnostic différentiel de l'infection par le CHIKV diffère selon le lieu de résidence, les antécédents de voyage et l'exposition. Comme le chikungunya, de nombreuses maladies se manifestent généralement par de la fièvre, accompagnée ou non d'arthralgies. À l'instar du CHIKV, les virus de la dengue et du Zika sont transmis par les mêmes moustiques et présentent des caractéristiques cliniques comparables. Ces virus peuvent être présents dans les mêmes zones géographiques et co-infecter le même patient. Il est important d'exclure une infection par le virus de la dengue (DENV) car les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent provoquer des saignements chez les patients atteints de dengue, sans compter qu'une prise en charge clinique adéquate de la dengue peut en améliorer l'issue (118). Le tableau 3 donne un aperçu de la présentation clinique de la dengue, du chikungunya et du Zika.

Maladie	Dengue	Chikungunya	Zika
Fièvre	++++	+++	+++
Myalgie/Arthralgie	+++	++++	++
Œdème des membres	-	-	++
Exanthème maculopapuleux	++	++	+++
Douleur rétro-orbitaire	++	+	++
Conjonctivite	-	+	+++
Lymphadénopathie	++	++	+
Hépatomégalie	-	+++	-
Saignement	+	-	-

Tableau 3. Comparaison des symptômes de la dengue, du chikungunya et du Zika.
Source : Beltrán-Silva et al (119).

b) Diagnostic moléculaire

Une infection par le CHIKV peut être diagnostiquée par l'isolement du virus et la culture du CHIKV ou par la détection de séquences génomiques du CHIKV par RT-PCR dans les échantillons cliniques. Le virus et les séquences génomiques peuvent être détectés de manière plus fiable pendant la phase virémique jusqu'au 7e jour (120,121), avec un pic du nombre de copies entre le 1er et le 3e jour après le début de la maladie, la sensibilité diminuant ensuite après le 7e jour ; dans quelques cas, une faible virémie peut durer jusqu'à 12 jours (122). Par conséquent, le diagnostic moléculaire doit généralement être effectué dans les huit premiers jours sur un échantillon en phase aiguë pour un diagnostic précis du CHIKV.

c) Diagnostic sérologique

Les tests sérologiques, tels que les tests immuno-enzymatiques (ELISA), fournissent des informations diagnostiques et un aperçu précieux de la réponse immunitaire à l'infection par le CHIKV. Les anticorps IgM et IgG spécifiques du virus apparaissent dans le sérum respectivement 2 à 8 jours et 4 à 10 jours après le début de la maladie et les IgG, en particulier, persistent généralement à long terme dans la plupart des cas (123,124,125). Les niveaux d'anticorps IgM sont les plus élevés 3 à 5 semaines après le début de l'infection par le CHIKV et peuvent persister pendant plusieurs mois dans certains cas (125,126,127).

À noter qu'il existe des faux positifs dans les tests sérologiques actuellement disponibles, avec un risque de réaction croisée avec les autres virus des genres Alphavirus et Flavivirus, en particulier celui de la dengue (162).

2. *Gestion clinique*

Actuellement, il n'existe pas de thérapie spécifique approuvée pour le traitement du chikungunya. Le soulagement de la douleur pendant les phases aiguës, subaiguës et chroniques de l'infection par le CHIKV est le pilier et la seule option thérapeutique efficace pour la gestion de la maladie (128,129,130,131).

En général, les médicaments tels que le paracétamol sont recommandés pour réduire la fièvre et soulager la douleur. Les AINS augmentant le risque d'hémorragie, ils doivent être évités tant que la dengue n'a pas été exclue.

Une directive française de Simon et al. recommande toutefois les AINS, y compris l'aspirine, pendant la phase aiguë, mais seulement après le 14^e jour de l'infection (132). Enfin, les corticostéroïdes ne sont pas recommandés pour les manifestations musculo-squelettiques à ce stade de l'infection (133).

3. *Mesures préventives*

La méthode de prévention la plus simple dans les zones à risque consiste à éviter les piqûres de moustiques grâce à des mesures de prévention personnelle telles que le port de vêtements adéquats, l'utilisation de moustiquaires aux fenêtres et aux portes, l'utilisation de moustiquaires de lit et de répulsifs contre les insectes, de préférence avec des ingrédients actifs spécifiques tels que le DEET, l'IR3535, l'icaridine, l'huile d'eucalyptus citronné (OLE), le para-menthane-diol (PMD), ou le 2-Undecanone. En ce qui concerne les mesures de lutte antivectorielle, les principales consistent à réduire les gîtes larvaires en vidant et en nettoyant les récipients pouvant contenir de l'eau, et à utiliser des insecticides chimiques pour lutter contre les moustiques adultes (129,130).

E. Conclusion: le chikungunya représente un besoin médical non satisfait

1. *Le chikungunya est associé à un impact débilisant sur la santé.*

Le chikungunya est associé à une forte morbidité. La maladie présente une phase aiguë qui touche jusqu'à 75 % des personnes infectées, avec des symptômes tels qu'une forte fièvre et des douleurs articulaires. Toutefois, c'est la phase chronique qui est la plus préoccupante, car elle peut durer des mois, voire des années, et entraîner des arthralgies et une fatigue potentiellement débilitantes. Les patients atteints de chikungunya sévère ou chronique ont une qualité de vie altérée, sont confrontés à une incapacité à long terme et souffrent d'un fardeau humain et économique important (29,121,134,195,127). En outre, la mortalité est estimée à environ 1 patient sur 1000 (111,135). Par conséquent, la charge de morbidité associée à la maladie constitue une menace sérieuse pour la santé publique mondiale.

2. *Le chikungunya est incurable*

Malgré l'ampleur de la maladie, il n'existe pas de traitement curatif approuvé pour le chikungunya. Le soulagement de la douleur pendant les phases aiguës, subaiguës et chroniques est la principale option thérapeutique efficace pour la gestion de la maladie (128,129,130,131). La prévention des piqûres de

moustiques reste la seule stratégie efficace pour prévenir l'infection. Toutefois, ces mesures ne suffisent pas à empêcher la propagation du CHIKV.

3. Le vaccin IXCHIQ® offre une solution pour protéger les individus des conséquences du CHIKV

Les progrès récents dans le domaine de la vaccinologie ont conduit à la mise au point de nombreux candidats vaccins à l'aide de diverses stratégies vaccinales, notamment des vaccins vivants atténués, des vaccins inactivés à virus entier, des vaccins vectorisés à virus recombinant, des particules inactivées de type viral, des vaccins à ADN, des vaccins à base d'ARNm, des vaccins synthétiques et des formulations de sous-unités de CHIKV.

En Europe, le vaccin IXCHIQ® a été approuvé par l'EMA pour 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 (136). Premier vaccin au monde contre le CHIKV, il offre un outil supplémentaire pour protéger les individus des conséquences débilantes du chikungunya.

II. Profil pharmacologique du vaccin IXCHIQ®

A. Nom et nature de IXCHIQ®

IXCHIQ® est un vaccin monovalent, vivant-atténué, à dose unique, cultivé sur des cellules Vero. Le vaccin est conçu pour cibler toutes les souches de CHIKV circulant dans le monde et est destiné à faciliter le développement rapide d'un titre d'anticorps protecteur.

Il est basé sur la souche de La Réunion (LR2006-OPY1) de l'épidémie de 2005 du génotype East Central South African (ECSA). L'atténuation de la souche du virus a été obtenue par génétique inverse, ce qui a entraîné une délétion de 61 acides aminés dans la partie C-terminale de la protéine non structurale 3 (nsP3) du complexe réplicase viral, conduisant à une réduction de la capacité de répllication du virus *in vivo*. Ce type de délétion génomique importante est un moyen robuste et fiable de garantir l'atténuation du virus, la réversion vers le type sauvage (WT) étant considérée comme très improbable. Par conséquent, le vaccin devrait pouvoir être utilisé en toute sécurité dans la population générale, car il ne provoque pas le chikungunya mais offre la possibilité d'une protection à très long terme contre le virus. La structure du génome du vaccin IXCHIQ® obtenu est présentée en Figure 11.



Figure 11 . Illustration schématique de la structure du génome d'IXCHIQ®.

Construction vaccinale Del5nsP3 basée sur la souche LR-2006-OPY1 du CHIKV. Elle code pour 2 polyprotéines : les protéines non structurales 1-4 (nsP1-4) et les protéines d'enveloppe (C, E3, E2, 6K, E1).

Δ61aa indique la délétion de 61 acides aminés dans la protéine réplicase nsP3.

Abréviations : SP, promoteur subgénomique ; UTR, région non traduite.

B. Indication

Le 28 juin 2024, la Commission européenne (CE) a annoncé qu'elle avait accordé une Autorisation de Mise sur le Marché Européenne au vaccin à dose unique du laboratoire Valneva, IXCHIQ®, pour la prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya chez les personnes âgées de 18 ans et plus. L'autorisation a été approuvée à l'unanimité par les États membres à la suite d'une évaluation rigoureuse par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

L'indication est alors la vaccination pour la prévention de la maladie causée par le CHIKV chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Cette indication est approuvée par l'EMA dans le cadre d'une procédure d'approbation accélérée, sur la base des taux d'anticorps neutralisants anti-CHIKV. Le maintien de l'autorisation pour cette indication peut dépendre de la vérification et de la description du bénéfice clinique dans des études de confirmation.

Le 1^e avril 2025, IXCHIQ® a obtenu une extension d'AMM, avec l'élargissement à la population de 12 à 18 ans.

C. Statut réglementaire et approbations

Comme décrit précédemment, IXCHIQ® a reçu la désignation Fast Track de la Food and Drug Administration (FDA, autorité de santé des Etats-Unis), la désignation PRIME Breakthrough de l'EMA et la désignation Breakthrough Therapy de la FDA. Sur la base d'un critère de substitution, l'EMA a autorisé l'homologation du vaccin selon la procédure d'homologation accélérée. L'EMA a fondé sa conclusion en admettant que les études d'efficacité classiques sont considérées comme irréalisables pour les raisons suivantes :

- des épidémies imprévisibles et de courte durée
- limites logistiques
- des délais et des coûts acceptables
- les problèmes éthiques posés par les modèles humains (taux élevé de chronicité et d'absence de traitement)

Un critère de substitution a été discuté avec l'EMA et approuvé en mars 2021, sur la base d'un modèle de primates non humains (PNH). Sur la base de ce modèle, le critère de substitution pour établir la séro-réponse a été fixé aux titres d'anticorps $\mu\text{PRNT}_{50} \geq 150$ (147).

Le tableau 4 donne un aperçu des statuts réglementaires et des approbations actuelles.

Organisme de régulation	Pays/ région	Sujet	Soumission	Approbation
FDA	ÉTATS-UNIS	Indication initiale pour les adultes ≥18 ans qui présentent un risque accru d'exposition.	-	9 novembre 2023
FDA	ÉTATS-UNIS	Extension de l'indication : adolescents (12-17 ans)	décembre 2024	Prévue: mai 2025
Santé Canada	Canada	Indication initiale pour les personnes ≥ 18 ans pour la prévention de la maladie	-	20 juin 2024
Santé Canada	Canada	Extension de l'indication : adolescents (12-17 ans)	septembre 2024	Prévue: août 2025
EMA	L'U.E.	Indication initiale pour la prévention de la maladie causée par le CHIKV chez les individus ≥ 18 ans	-	28 juin 2024
EMA	L'U.E.	Extension de l'indication : adolescents (12-17 ans)	août 2024	1 avril 2025
MHRA	ROYAUME-UNI	Indication initiale pour la prévention de la maladie causée par le CHIKV chez les individus ≥ 18ans	juillet 2024	
MHRA	ROYAUME-UNI	Extension de l'indication : adolescents (12-17 ans)	août 2024	

Tableau 4. Statuts réglementaires et approbations d'IXCHIQ®

D. Mécanisme d'action

1. Plateforme vaccinale

IXCHIQ® est un vaccin monovalent, vivant-atténué, à dose unique. La bonne persistance des anticorps après la vaccination, attendue d'un vaccin vivant atténué, est une caractéristique importante compte tenu de l'épidémiologie instable de la maladie. Un vaccin vivant atténué contre le virus du chikungunya promet d'offrir une protection à long terme après une seule vaccination, une caractéristique importante en raison des limites de l'observance des doses de rappel, compte tenu de l'exposition répétée (par exemple, lors de voyages répétés), et pour l'intervention dans les épidémies.

2. La réponse immunitaire provoquée par IXCHIQ®

Comme de nombreux vaccins viraux, IXCHIQ® imite une infection naturelle et provoque une réponse anticorps neutralisante protectrice (137). Le complexe de pointes du virus, en particulier la protéine d'enveloppe E2, est la principale cible des anticorps neutralisants (138). L'immunogénicité a été évaluée dans des études non cliniques et cliniques.

Une étude non clinique a évalué l'efficacité d'IXCHIQ® contre l'infection par le CHIKV sauvage en utilisant le transfert passif de sérums de volontaires vaccinés à des primates non humains (PNH), des singes, exposés ultérieurement au CHIKV sauvage et a établi un substitut sérologique de la protection. Cette étude a démontré que les sérums humains d'IXCHIQ® transférés à des PNH conféraient une protection complète contre la virémie et la fièvre CHIKV après une exposition au CHIKV sauvage. En effet, le transfert de sérum a protégé les animaux contre d'autres symptômes cliniques associés au CHIKV et contre la persistance du CHIKV dans les tissus. Sur la base de cette étude de transfert passif, un titre de 50 % au test de neutralisation par réduction de plaque (μPRNT_{50}) ≥ 150 a été déterminé comme critère prédictif de protection (147), ce qui a été confirmé par l'analyse d'échantillons provenant d'une étude séro-épidémiologique (148). Un essai d'efficacité n'était pas réalisable en raison de l'imprévisibilité et de la nature explosive et rapide des épidémies de chikungunya. La définition d'un substitut de protection pour IXCHIQ® est une étape importante vers l'homologation du vaccin.

E. Programme de développement clinique d'IXCHIQ®

1. Aperçu du programme d'essais cliniques

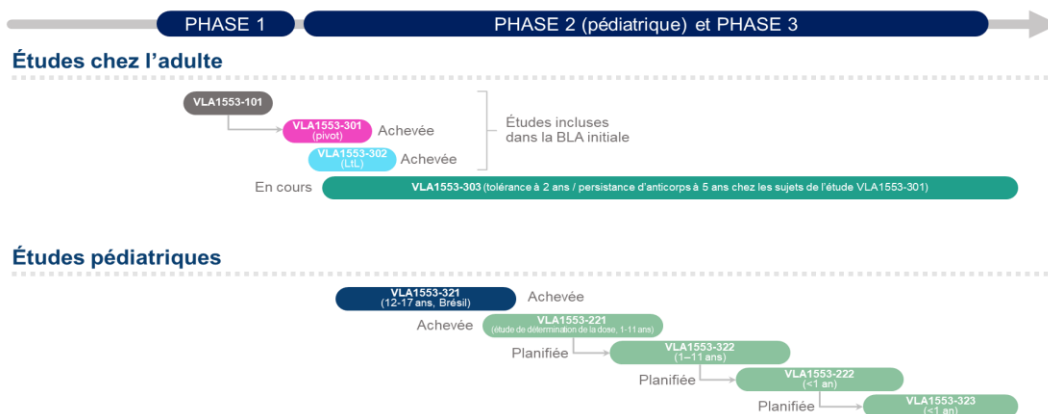


Figure 12. Aperçu du programme de développement d'IXCHIQ® pour les populations adulte et pédiatrique.

2. VLA1553-101

VLA1553-101, la première étude de phase I de recherche de dose chez l'homme, a comparé la sécurité et l'immunogénicité d'IXCHIQ® après une immunisation à dose unique à trois niveaux de dose différents et après une revaccination à 6 (groupe à dose élevée uniquement) ou 12 mois chez des adultes en bonne santé âgés de 18 à 45 ans. La dose optimale d'IXCHIQ® à utiliser dans le cadre du développement clinique ultérieur a été établie sur un total de 120 participants. Les participants ont reçu une seule administration d'IXCHIQ® à faible dose ($3,2 \times 10^3$ DICT₅₀ [31 participants]), à dose moyenne ($3,2 \times 10^4$ DICT₅₀ [30 participants]) ou à dose élevée ($3,2 \times 10^5$ DICT₅₀ [59 participants]) (le dosage a été ajusté en fonction du volume d'injection), à laquelle ils ont été assignés de manière aléatoire. Une vue d'ensemble de la conception de l'étude est présentée à la figure 13 (139).

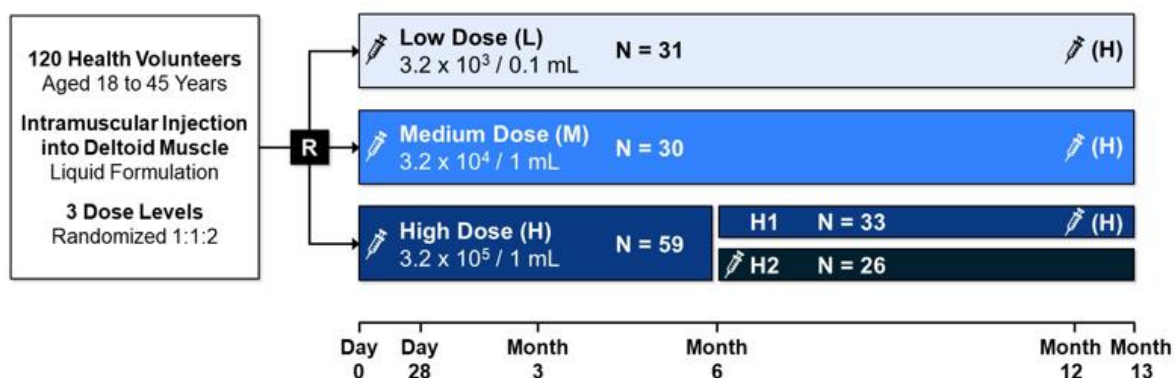


Figure 13. Plan de l'étude de phase I (VLA1553-101). H1 : groupe à haute dose revacciné à 12 mois ; H2 : groupe à haute dose revacciné à 6 mois.

Source: Wressnigg N, et al. Lancet Infect Dis. 2020 (139).

Caractéristiques de base

Aucune différence notable n'a été observée en termes d'âge ou d'indice de masse corporelle (IMC) entre les groupes de doses, qui comprenaient principalement des patients de sexe masculin. Les caractéristiques de base de l'étude de phase I figurent dans l'annexe 1 (139).

Résultats d'immunogénicité

Les données initiales de l'étude VLA1553-101 ont montré un excellent profil d'immunogénicité d'IXCHIQ®, avec une séroconversion de 100 % à toutes les doses testées entre 14 jours et 12 mois après la vaccination, et ont permis de sélectionner la dose recommandée à tester dans les études de phase III sans autre investigation.

L'absence de réponse anamnesticque après la revaccination, qu'elle soit testée 6 mois ou 12 mois après la vaccination, a permis de confirmer un schéma de primo vaccination en 1 dose (139).

Résultats en matière de sécurité

Après une vaccination unique par IXCHIQ®, la majorité des effets indésirables (EI) observés jusqu'à 12 mois ont été caractérisés comme étant de gravité légère ou modérée et ont eu tendance à se résorber dans les trois jours. Cependant, après une nouvelle vaccination à 6 mois dans le groupe ayant reçu une

dose élevée, deux participants ont signalé des effets indésirables liés au vaccin qui ont été classés comme sévères (139).

Après la revaccination à 12 mois, aucun effet indésirable grave, aucun effet indésirable aigu ni aucun effet indésirable nécessitant une prise en charge médicale n'a été signalé. Il est important de noter qu'aucun décès n'a été enregistré pendant toute la durée de cette étude de phase I (139).

En considérant les résultats d'immunogénicité (comparables dans les différents bras de doses) et les résultats de sécurité (dose élevée plus réactogène), c'est la dose moyenne qui a été sélectionnée pour la suite du développement (139).

3. VLA1553-301

VLA1553-301 est un essai clinique pivot de phase III qui a utilisé un schéma randomisé, en double aveugle et multicentrique pour évaluer la dose finale d'IXCHIQ® (1x10E4 DICT₅₀ par 0,5 ml) par rapport à un contrôle par placebo chez des adultes en bonne santé âgés de ≥18 ans. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'immunogénicité d'IXCHIQ® à l'aide d'un marqueur de substitution de protection (140).

Au total, 4128 participants ont été recrutés pour l'étude, avec un ratio de 3:1 (IXCHIQ®:placebo), soit 3093 participants pour IXCHIQ® et 1035 pour le placebo. Les participants ont été stratifiés en deux groupes d'âge : 18 à 64 ans, soit 3652 participants, et ≥65 ans, soit 463 participants. Au sein de la population étudiée, un sous-ensemble de 501 participants a été inclus dans l'analyse d'immunogénicité (375 participants vaccinés avec IXCHIQ® et 126 avec le placebo). Dans le groupe IXCHIQ® du sous-ensemble d'immunogénicité, 293 participants étaient âgés de 18 à 64 ans et 82 participants étaient âgés de ≥65 ans.

Le jour 1, les participants ont reçu une dose unique d'IXCHIQ® ou un placebo et ont été suivis pendant six mois après la vaccination. Une vue d'ensemble de la conception de l'étude est présentée en figure 14 (140).

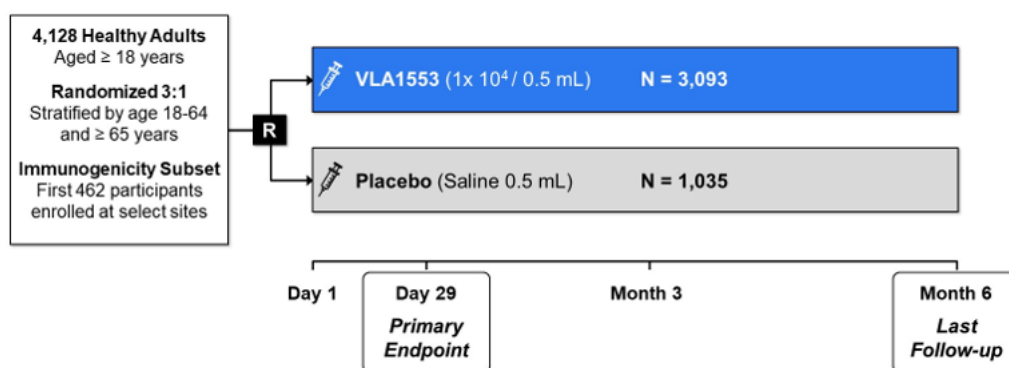


Figure 14. Conception de l'étude de phase III (VLA1553-301)
Source: Schneider M, et al. Lancet. 2023 (140).

Caractéristiques de base

L'âge moyen des participants à cette étude de phase III était de 45 ans, avec un peu plus de femmes que d'hommes. Aucune différence démographique notable n'a été observée entre les groupes. Les caractéristiques de base de l'étude VLA1553-301 sont présentées en annexe 2 (140).

Résultats d'immunogénicité

Critère primaire d'immunogénicité (réponse sérologique au jour 29)

L'analyse primaire d'immunogénicité a comparé le taux de séroréponse (proportion de participants ayant présenté une séroréponse, définie comme $\mu\text{PRNT}_{50} \geq 150$ pour les participants qui étaient séronégatifs au départ) au jour 29 dans le bras IXCHIQ® par rapport au bras placebo, avec un seuil de non-acceptation de la limite inférieure de l'IC à 95 % de 70 %.

VLA1553-301 a atteint son critère principal d'immunogénicité en termes de proportion de participants ayant présenté une séroréponse au jour 29 : 263/266 (98,9 %) participants dans la population per-protocole (PP) du groupe IXCHIQ® ont présenté une séroréponse. Aucune différence significative n'a été observée entre les participants des deux groupes d'âge (18 à 64 ans : 98,6 % [204/207 participants] et ≥ 65 ans : 100,0 % [59/59 participants]). Ceci démontre un effet protecteur d'IXCHIQ® chez les adultes de tous les groupes d'âge (140).

Critères secondaires d'immunogénicité

Pour les critères secondaires d'immunogénicité, les titres d'anticorps neutralisants dans chaque groupe d'étude ont été mesurés. Cette mesure a été effectuée à tous les points de repère après le début de l'étude, y compris au jour 8, au jour 29, au jour 85 et au jour 180. La moyenne géométrique des titres (MGT) a été comparée entre les groupes IXCHIQ® et placebo. Au jour 8, une variation statistiquement significative des MGT a été détectée entre le groupe IXCHIQ® et le groupe placebo chez les participants âgés de 18 à 64 ans ($p=0,0023$). Aucune différence significative n'a été observée chez les participants âgés de ≥ 65 ans ($p=0,0503$). À ce stade, 4/251 (1,6 %) participants du groupe IXCHIQ® ont atteint le niveau de séropositivité aux anticorps CHIKV.

Dans le groupe IXCHIQ®, les titres ont augmenté rapidement et de manière substantielle, atteignant leur maximum au jour 29 avec une MGT élevée de 3 361,6 pour l'ensemble de la population de l'étude. Les MGT étaient de 3 273,7 chez les participants âgés de 18 à 64 ans et de 3 688,8 chez les participants âgés de ≥ 65 ans. Du jour 29 au jour 180, les titres ont diminué mais sont restés significativement plus élevés dans le groupe IXCHIQ® que dans le groupe placebo. Cela inclut des moyennes géométriques de 1083,6 au jour 85 et de 752,1 au jour 180 dans l'ensemble du groupe IXCHIQ®. Entre les différents groupes d'âge, 18 à 64 ans et ≥ 65 ans, aucune différence dans l'évolution des MGT n'a été déterminée. De même, les taux de séropositivité sont restés élevés même après le 29e jour, avec 98,0 % des participants du groupe IXCHIQ®(total) au 85e jour et 96,3 % des participants du groupe IXCHIQ® au 180e jour. Notamment, aucune différence marquée dans la séroréponse n'a été observée entre les participants âgés de 18 à 64 ans et ceux âgés de ≥ 65 ans. Les résultats sur le taux de séroréponse et les MGT pour les anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV sont présentés dans le tableau 5 (140).

	18 à 64 ans		≥65 ans		Total	
	IXCHIQ (N=207)	Placebo (N=73)	IXCHIQ (N=59)	Placebo (N=23)	IXCHIQ (N=266)	Placebo (N=96)
Taux de séropositivité n (%) [IC 95 %]						
Jour 8	2 (1.0) [0.1, 3.6]	0 [0.0, 5.1]	2 (3.8) [0.5, 13.0]	0 [0.0, 14.8]	4 (1.6) [0.4, 4.0]	0 [0.0, 3.9]
Jour 29 (critère d'évaluation principale)	204 (98.6) [95.8 ; 99.7]	0 [0.0, 4.9]	59 (100.0) [93.9, 100.0]	0 [0.0, 14.8]	263 (98.9) [96.7, 99.8]	0 [0.0, 3.98]
Jour 85	189 (97.4) [94.1, 99.2]	0 [0.0, 5.2]	52 (100.0) [93.2, 100.0]	0 [0.0, 15.4]	241 (98.0) [95.3, 99.3]	0 [0.0, 4.0]
Jour 180	178 (96.7) [93.0, 98.8]	0 [0.0, 5.3]	55 (94.8) [85.6, 98.9]	0 [0.0, 14.8]	233 (96.3) [93.1, 98.3]	0 [0.0, 4.0]
MGT [IC 95 %]						
Jour 8	13.6 [12.2, 15.2]	10.2 [9.9, 10.5]	13.4 [11.1, 16.3]	10.0 [10.0, 10.0]	13.6 [12.4, 15.0]	10.2 [9.94, 10.4]
Jour 29	3273.7 [2860.9, 3746.0]	10.1 [9.9, 10.3]	3688.8 [2938.9, 4630.1]	10.0 [10.0, 10.0]	3361.6 [2993.8, 3774.5]	10.1 [9.9, 10.3]
Jour 85	1068.7 [934.8, 1221.8]	10.0 [10.0, 10.0]	1140.9 [943.0, 1380.3]	10.7 [9.7, 11.8]	1083.6 [968.3, 1212.6]	10.2 [9.9, 10.4]
Jour 180	755.1 [656.01, 869.16]	10.0 [10.0, 10.0]	742.8 [578.4, 954.0]	10.0 [10.0, 10.0]	752.1 [665.9, 849.5]	10.0 [10.0, 10.0]
<p>Abbréviations : CHIKV : virus du chikungunya ; IC : intervalle de confiance ; μPRNT₅₀ : réduction de 50 % de la plaque lors d'un test de neutralisation par réduction des microplaques ; PP : per protocole.</p> <p>Les pourcentages sont basés sur le nombre de participants μPRNT négatifs au départ. La séropositivité a été définie comme μPRNT₅₀ ≥ 150 pour les participants μPRNT négatifs au départ (<20).</p> <p>IC exacts bilatéraux à 95 % (Clopper-Pearson) présentés. Lorsque la limite supérieure de l'IC serait supérieure à 100 %, la limite supérieure de confiance est limitée à 100.</p>						

Tableau 5. Taux de séro-réponse et MGT pour les anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV dans l'étude VLA1553-301 (phase III) (population PP)
Source: Schneider M, et al. Lancet. 2023 (140).

Résultats en matière de sécurité

Par rapport au groupe placebo, le groupe IXCHIQ® a présenté une incidence globale d'EI plus élevée. Cela correspond aux observations faites dans le groupe recevant une dose moyenne après la vaccination initiale dans le cadre de l'étude VLA1553-101, qui a montré que 62,5 % des participants ont signalé un EI et 51,1 % ont signalé un EI lié.

Dans l'étude VLA1553-301, la plupart des EI sollicités étaient d'une intensité légère ou modérée et se sont résorbés en deux à trois jours. Par conséquent, l'incidence des EI sévères était plus faible que dans l'étude de phase 1 - VLA1553-101 (3,4 % des participants contre 10,0 % des participants dans VLA1553-101). L'incidence des EIG était comparable aux résultats de l'étude VLA1553-101 (1,5 % des participants contre 3,3 % des participants dans l'étude VLA1553-101), deux participants ayant présenté des EIG considérés comme liés à IXCHIQ® (alors qu'aucun participant n'a présenté d'EIG dans le groupe placebo). L'un de ces deux participants était une femme de 58 ans ayant des antécédents médicaux de fibromyalgie. Elle a rapporté un EIG de myalgie, qui a conduit à une hospitalisation du jour 4 au jour 9. L'événement a été résolu le 31e jour. L'autre participant était un homme de 66 ans à qui l'on a diagnostiqué un EIG de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique après une hospitalisation du 11e au 14e jour à la suite d'une fibrillation auriculaire sévère et d'une hyponatrémie sévère. Un suivi de l'EIG a été effectué pendant neuf mois et a été considéré comme plus probable (avis du promoteur et du DSMB) qu'il s'agisse d'une hyponatrémie hypovolémique parce que tous les critères diagnostiques d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique n'étaient pas remplis.

Une incidence plus élevée d'EI liés au vaccin et ayant fait l'objet d'une prise en charge médicale a été observée par rapport à l'étude VLA1553-101 (79 événements rapportés par 1,8 % des participants contre aucun dans le VLA1553-101). Il en est de même dans le groupe placebo (sept événements rapportés par 0,7 % des participants). La majorité des EI étaient légers ou modérés dans les groupes IXCHIQ® et placebo, respectivement, les EI les plus fréquemment rapportés étant les céphalées (1,0 % et 0,3 % des participants), l'arthralgie (0,6 % et 0,7 % des participants), l'infection des voies urinaires (0,6 % et 0,5 % des participants), la myalgie (0,6 % et 0,2 % des participants) et la pyrexie (0,6 % et 0,3 % des participants).

L'incidence des EI d'intérêt particulier (EIIP) a été plus élevée dans le groupe IXCHIQ®, avec 10 événements (9/10 événements ont été considérés comme liés à IXCHIQ® par le comité de surveillance des données de sécurité [DSMB]), contre un événement dans le groupe placebo. Tous les EIIP ont été rapportés par des participants âgés de 18 à 64 ans. Dans le groupe IXCHIQ®, la plupart des EIIP étaient d'intensité légère et se sont résorbés après deux à quatre jours. Les EIIP comprenaient quatre cas de fièvre associée à des arthralgies, trois cas de fièvre associée à des arthralgies et à des douleurs dorsales (dont un participant qui a également signalé une lymphadénopathie), deux cas de fièvre associée à des douleurs dorsales (dont un participant qui a également signalé une éruption cutanée) et un cas de fièvre associée à un œdème et à des arthralgies. Trois décès ont été signalés dans cette étude. Il s'agit de deux participants du groupe IXCHIQ® qui souffraient d'une maladie coronarienne sévère et d'un COVID-19 sévère. En outre, un participant du groupe placebo a subi une lésion cérébrale anoxique. Selon l'investigateur, aucun d'entre eux n'a été considéré comme lié à IXCHIQ®. Le tableau 6 présente un résumé des effets indésirables du VLA1553-301 (140).

	IXCHIQ (N=3082) % [IC 95 %]	Placebo (N=1033) % [IC 95 %]
Tout EI	62.5 [60.8, 64.2]	44.8 [41.8, 47.9]
Tout EI lié	51.1 [49.3, 52.9]	31.2 [28.4, 34.1]
EI sollicités		
Tous les EI sollicités	52.8 [51.0, 54.6]	32.0 [29.2, 35.0]
Tout EI sollicité lié	49.0 [47.2, 50.8]	29.1 [26.4, 32.0]
Tout EI sollicité au point d'injection	15.0 [13.8, 16.3]	11.1 [9.3, 13.2]
Tout EI systémique sollicité	50.2 [48.4, 52.0]	26.9 [24.2, 29.7]
EI non sollicités		
Tout EI non sollicité jusqu'au 29ème jour	22.3 [20.8, 23.8]	13.4 [11.3, 15.6]
Tout EI non sollicité lié jusqu'au jour 29	9.4 [8.4, 10.5]	3.8 [2.7, 5.1]
Tout EI non sollicité jusqu'au 180e jour	30.3 [28.7, 31.9]	24.0 [21.4, 26.7]
Tout EI non sollicité lié jusqu'au 180e jour	9.8 [8.8, 10.9]	4.68 [3.4, 6.1]
EI ayant nécessité une prise en charge médicale		
Tout EI ayant fait l'objet d'une surveillance médicale	12.5 [11.4, 13.7]	11.4 [9.5, 13.5]
Tout EI lié ayant fait l'objet d'une surveillance médicale	1.8 [1.4, 2.4]	0.7 [0.3, 1.4]
Tout événement indésirable entraînant l'arrêt de l'étude	0.1 [0.0, 0.3]	0.2 [0.0, 0.7]
Effets indésirables graves		
Tout EI grave	3.4 [2.8, 4.1]	1.4 [0.7, 2.3]
Tout événement indésirable grave lié à la maladie	2.0 [1.5, 2.6]	0.1 [0.0, 0.5]
EIG		
Tout EIG	1.5 [1.1, 2.0]	0.8 [0.3, 1.5]
Tout EIG lié	0.1 [0.0, 0.2]	0 [0.0, 0.4]

Tout événement indésirable présentant un intérêt particulier, tel qu'évalué par l'investigateur	0.3 [0.2, 0.6]	0.1 [0.0, 0.5]
Tout événement indésirable présentant un intérêt particulier, tel qu'évalué par le DSMB	0.3 [0.1, 0.6]	0.1 [0.0, 0.5]
Abréviations : EI : événement indésirable ; IC : intervalle de confiance ; DSMB=Data Safety Monitoring Board ; N : nombre de participants dans le groupe ; % : pourcentage de participants présentant l'événement, sur la base de N ; EIG : événement indésirable grave.		

Tableau 6. Résumé des EI dans l'étude VLA1553-301 (phase III) (population de sécurité)
Source: Schneider M, et al. Lancet. 2023 (140).

Evénements indésirables sollicités

Les participants du groupe IXCHIQ® ont rapporté une fréquence plus élevée d'EI sollicités, à la fois au point d'injection et au niveau systémique, par rapport à ceux qui ont reçu un placebo. Plus précisément, 52,8 % des participants du groupe IXCHIQ® ont connu des EI sollicités, alors que 32,0 % des personnes ayant reçu le placebo ont signalé de tels événements. La disparité était particulièrement marquée pour les EI systémiques sollicités, 50,2 % des patients ayant reçu IXCHIQ® ayant signalé ces événements, contre 26,9 % des patients ayant reçu le placebo (140).

L'EI au point d'injection le plus fréquemment signalé est la sensibilité, ressentie par 10,6 % des participants ayant reçu IXCHIQ® et 8,1 % des participants ayant reçu un placebo. Par ailleurs, les EI systémiques les plus fréquemment signalés ont été les céphalées, rapportées par 31,4 % des patients ayant reçu IXCHIQ® et 14,6 % des patients ayant reçu le placebo, suivies de la fatigue (28,5 % et 12,6 % respectivement), de la myalgie (23,8 % et 7,4 % respectivement) et de l'arthralgie (16,9 % et 4,8 % respectivement) (voir la figure 14) (140).

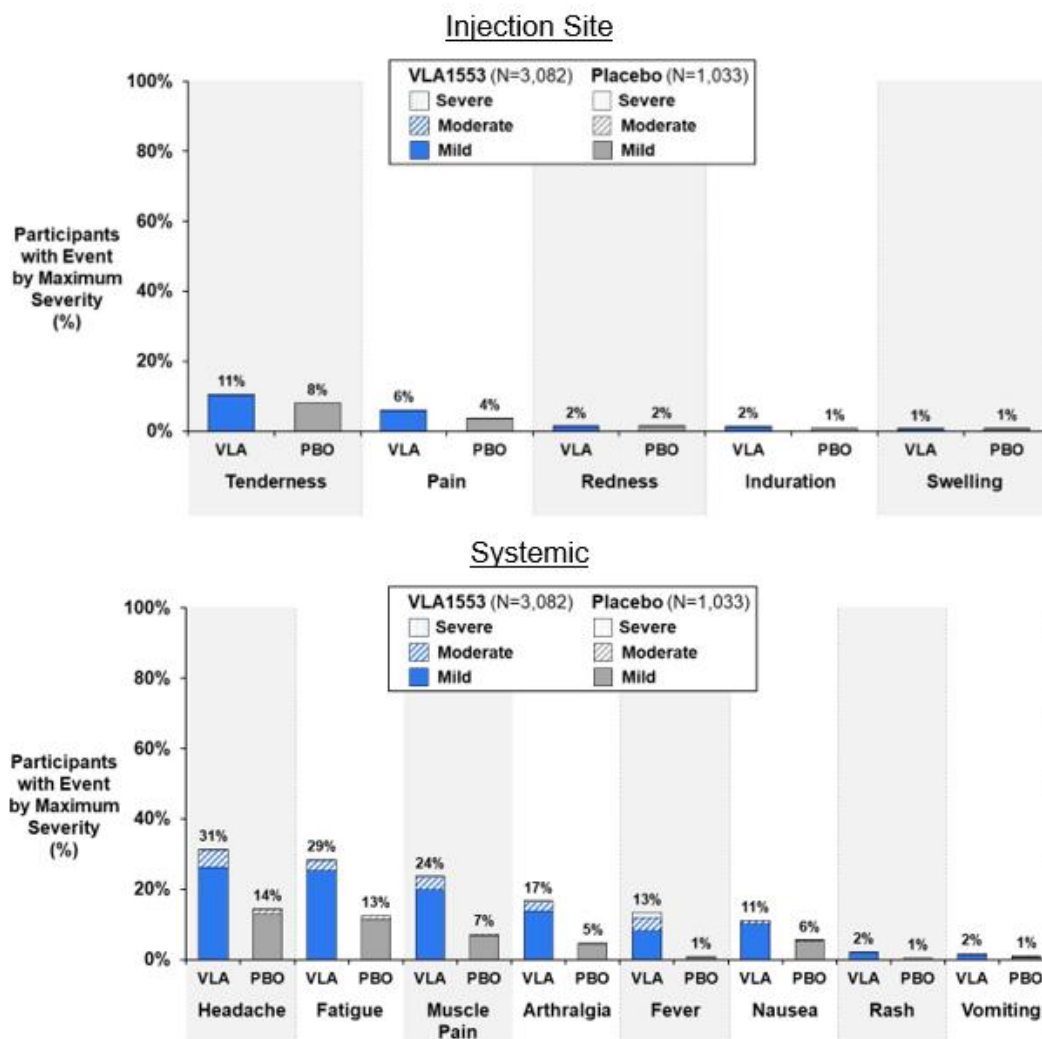


Figure 14. Effets indésirables sollicités dans les 10 jours suivant la vaccination dans l'étude VLA1553-301 (phase III) (population de sécurité).

Abréviations : PBO, placebo.

Source: Schneider M, et al. Lancet. 2023 (140)

4. VLA1553-302

L'étude VLA1553-302 est une étude clinique de phase III prospective, randomisée, en double aveugle et multicentrique menée chez des adultes en bonne santé âgés de 18 à 45 ans. Elle portait sur trois lots d'IXCHIQ® (formulation lyophilisée) à la dose finale de 1×10^4 DICT₅₀ par 0,5 ml afin de démontrer l'uniformité de la fabrication d'un lot à l'autre. Au total, 409 participants ont été recrutés, dont 136, 137 et 136 ont été randomisés respectivement dans les lots 1, 2 et 3 d'IXCHIQ®. IXCHIQ® a été administré en une seule dose le jour 1, et les participants ont été suivis six mois après la vaccination pour évaluer les résultats. La figure 15 présente le design de l'étude (141).

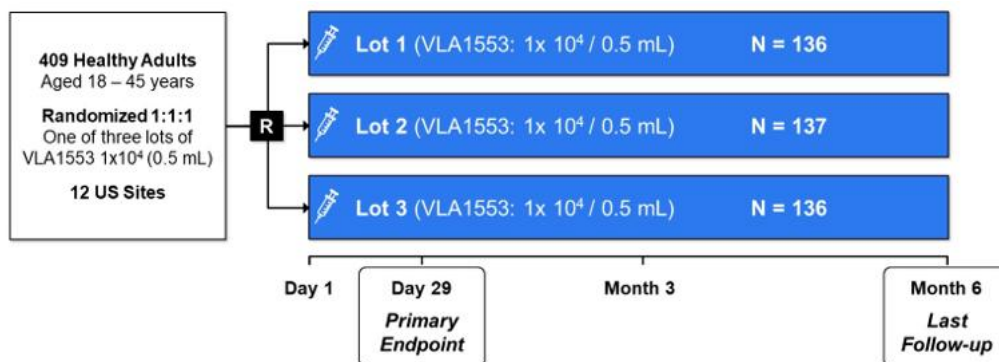


Figure 15. Plan de l'étude de phase III (VLA1553-302).

Abréviations : US, États-Unis

Source: McMahon R, et al. Journal of Travel Medicine, 2023 (141)

Caractéristiques de base

Dans cette étude de phase III, l'âge moyen était de 33,2 ans, avec un peu plus de femmes que d'hommes. Les caractéristiques des groupes de l'étude reflètent la démographie de la population américaine. Les caractéristiques de base de l'étude VLA1553-302 sont présentées en annexe 3 (141).

Résultats d'immunogénicité

Critères primaires d'immunogénicité

Une comparaison des MGT a été effectuée pour l'analyse primaire d'immunogénicité dans l'ensemble d'analyse per-protocol chez les participants ayant obtenu un résultat négatif au test de dépistage des anticorps contre le CHIKV au départ, entre les différents lots au jour 29. VLA1553-302 a atteint son objectif primaire d'immunogénicité en démontrant une cohérence entre les lots (141).

Critères secondaires d'immunogénicité

Le 8^e jour, la MGT de tous les groupes a été enregistré à 12,1, avec des titres uniformément faibles observés dans chaque cohorte. Par la suite, les titres ont fortement augmenté dans tous les groupes, atteignant leur maximum au jour 29. À cette date, 97,8 % de l'ensemble des participants présentaient une séroposivité, sans différence entre les lots.

Du 29^e au 180^e jour, bien que les titres aient diminué, ils sont restés élevés dans chaque groupe. En outre, les taux de séroréponse sont restés élevés du 29^e jour (97,8 %) au 180^e jour (96,0 %). Notamment, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les lots, que ce soit pour les MGT ou le taux de séroréponse, quel que soit le moment. Les résultats concernant le taux de séroréponse et les MGT pour les anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV sont présentés dans le tableau 7 (141).

	IXCHIQ®LOT 1 (N=122)	IXCHIQ®LOT 2 (N=118)	IXCHIQ®LOT 3 (N=122)	Total (N=362)
Taux de séropositivité n (% [IC 95 %])				
Jour 8	0 [0.0, 3.3]	0 [0.0, 3.3]	0 [0.0, 3.3]	0 [0.0, 1.1]
Jour 29 (critère d'évaluation principal)	117 (97.5) [92.9, 99.5]	114 (98.3) [93.9, 99.8]	117 (97.5) [92.9, 99.5]	348 (97.8) [95.6, 99.0]
Jour 85	106 (98.1) [93.5, 99.8]	104 (97.2) [92.0, 99.4]	111 (96.5) [91.3, 99.0]	321 (97.3) [94.9, 98.7]
Jour 180	103 (94.5) [88.4, 98.0]	106 (98.1) [93.5, 99.8]	107 (95.5) [89.9, 98.5]	316 (96.0) [93.3, 97.9]
MGT [IC 95 %]				
Jour 8	13.0 [11.72, 14.38]	12.0 [11.04, 13.03]	11.4 [10.52, 12.40]	12.1 [11.51, 12.75]
Jour 29 (critère d'évaluation principal)	2556.7 [2055.63, 3179.80]	2767.7 [2310.25, 3315.65]	2613.7 [2128.06, 3210.17]	2643.2 [2354.03, 2967.88]
Jour 85	832.3 [696.51, 994.59]	829.0 [688.88, 997.51]	875.8 [730.45, 1050.12]	846.1 [762.65, 938.69]
Jour 180	666.4 [546.33, 812.97]	777.6 [663.40, 911.43]	688.3 [573.46, 826.25]	708.8 [639.03, 786.24]
<p>Abréviations : CHIKV : virus du chikungunya ; IC : intervalle de confiance ; MGT : moyenne géométrique des titres ; PP : per protocole.</p> <p>Les pourcentages ont été calculés sur la base du nombre de participants négatifs au μPRNT au départ.</p> <p>La séro-réponse a été définie comme μPRNT₅₀ \geq 150 pour les participants négatifs au μPRNT de base (<20).</p>				

Tableau 7. Taux de séroréponse et MGT pour les anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV dans l'étude VLA1553-302 (phase III) (population PP)

Source: McMahon R, et al. Journal of Travel Medicine, 2023 (141)

Résultats en matière de sécurité

L'étude VLA1553-302 a fait état d'une incidence globale similaire d'EI dans chaque groupe. Seules de légères différences ont été signalées entre les lots en ce qui concerne les EI non sollicités et les événements indésirables pris en charge médicalement, qui étaient légèrement plus élevés dans les

études précédentes VLA1553-101 et VLA1553-301. Dans cette étude de cohérence entre les lots, 72,5% et 60,5% des participants ont signalé tout EI et tout EI lié, respectivement. La plupart des EI étaient d'une gravité légère ou modérée et se sont généralement résorbés en l'espace de trois jours. L'incidence rapportée des EI sévères (3,9 % de l'ensemble des participants) était comparable à celle de VLA1553-301 (3,4 % des participants) et inférieure à celle de VLA1553-101 (10,0 % des participants) (141).

L'incidence des EIG dans cette étude est similaire à celle de l'étude VLA1553-101 (3,3 % des participants) et à celle de l'étude pivot de phase III (1,5 % des participants). Dans cette étude, l'incidence globale des EIG a été de 1,2 %. De plus, il est important de noter qu'aucun des EIG rapportés dans cette étude n'a été attribué à IXCHIQ® (141).

Aucun décès n'a été signalé dans cette étude. Un résumé des effets indésirables du VLA1553-301 est présenté dans le tableau 8 (141).

	IXCHIQ LOT 1 (N=136) % [IC 95 %]	IXCHIQ LOT 2 (N=137) % [IC 95 %]	IXCHIQ LOT 3 (N=135) % [IC 95 %]
Tout EI	72.1 [63.7, 79.4]	70.8 [62.4, 78.3]	74.8 [66.6, 81.9]
Tout EI lié	60.3 [51.6, 68.6]	59.9 [51.1, 68.1]	61.5 [52.7, 69.7]
EI sollicités			
Tous les EI sollicités	58.1 [49.3, 66.5]	62.0 [53.4, 70.2]	63.0 [54.2, 71.1]
Tout EI sollicité lié	55.9 [47.1, 64.4]	57.7 [48.9, 66.1]	60.0 [51.2, 68.3]
Tout EI sollicité au point d'injection	16.9 [11.0, 24.3]	21.9 [15.3, 29.8]	19.3 [13.0, 26.9]
Tout EI systémique sollicité	53.7 [44.9, 62.3]	56.9 [48.2, 65.4]	60.7 [52.0, 69.0]
EI non sollicités			
Tout EI non sollicité jusqu'au 29ème jour	27.9 [20.6, 36.3]	16.1 [10.3, 23.3]	31.1 [23.4, 39.6]
Tout EI non sollicité lié jusqu'au jour 29	14.7 [9.2, 21.8]	10.2 [5.7, 16.6]	21.5 [14.9, 29.4]
Tout EI non sollicité jusqu'au 180e jour	37.5 [29.4, 46.2]	27.0 [19.8, 35.3]	37.8 [29.6, 46.5]
Tout EI non sollicité lié jusqu'au 180e jour	16.2 [10.4, 23.5]	10.9 [6.3, 17.4]	22.2 [15.5, 30.2]
EI médicalement assistés			
Tout effet indésirable ayant fait l'objet d'une surveillance médicale	16.2 [10.4, 23.5]	6.6 [3.0, 12.1]	11.9 [6.9, 18.5]

Tout EI lié ayant fait l'objet d'une surveillance médicale	5.1 [2.1, 10.3]	0.7 [0.0, 4.0]	3.7 [1.2, 8.4]
Tout événement indésirable ayant entraîné l'arrêt de l'étude	0 [0.0, 2.7]	0 [0.0, 2.7]	0 [0.0, 2.7]
Effets indésirables graves			
Tout EI grave	5.9 [2.6, 11.3]	2.9 [0.8, 7.3]	3.0 [0.8, 7.4]
Tout événement indésirable grave lié à la maladie	3.7 [1.2, 8.4]	2.2 [0.5, 6.3]	2.2 [0.5, 6.4]
EIG			
Tout EIG	2.2 [0.5, 6.3]	1.5 [0.2, 5.2]	0 [0.0, 2.7]
Tout EIG lié	0 [0.0, 2.7]	0 [0.0, 2.7]	0 [0.0, 2.7]
Tout événement indésirable présentant un intérêt particulier, tel qu'évalué par l'investigateur	0 [0.0, 2.7]	0.7 [0.0, 4.0]	0 [0.0, 2.7]
Tout événement indésirable présentant un intérêt particulier, tel qu'évalué par le DSMB	0 [0.0, 2.7]	0.7 [0.0, 4.0]	0 [0.0, 2.7]
Abréviations : EI : événement indésirable ; IC : intervalle de confiance ; DSMB=Data Safety Monitoring Board ; N : nombre de participants dans le groupe ; % : pourcentage de participants par rapport à N ; EIG : événement indésirable grave.			

Tableau 8. Résumé des EI dans l'étude VLA1553-302 (phase III) (population de sécurité)
Source: McMahon R, et al. Journal of Travel Medicine, 2023 (141)

Evénements indésirables sollicités

L'occurrence des EI sollicités, à la fois au site d'injection et au niveau systémique, était similaire dans tous les groupes. L'EI sollicité au site d'injection le plus fréquemment rapporté était la sensibilité (figure 16), observée chez 14,2 % des participants, ce qui correspond aux observations des études antérieures VLA1553-101 et VLA1553-301. De même, les EI systémiques les plus fréquents (figure 16), notamment la fatigue (38 % de l'ensemble des participants), les céphalées (35,8 %), les douleurs musculaires (23,5 %) et l'arthralgie (15,4 %), étaient conformes aux résultats des études antérieures (141).

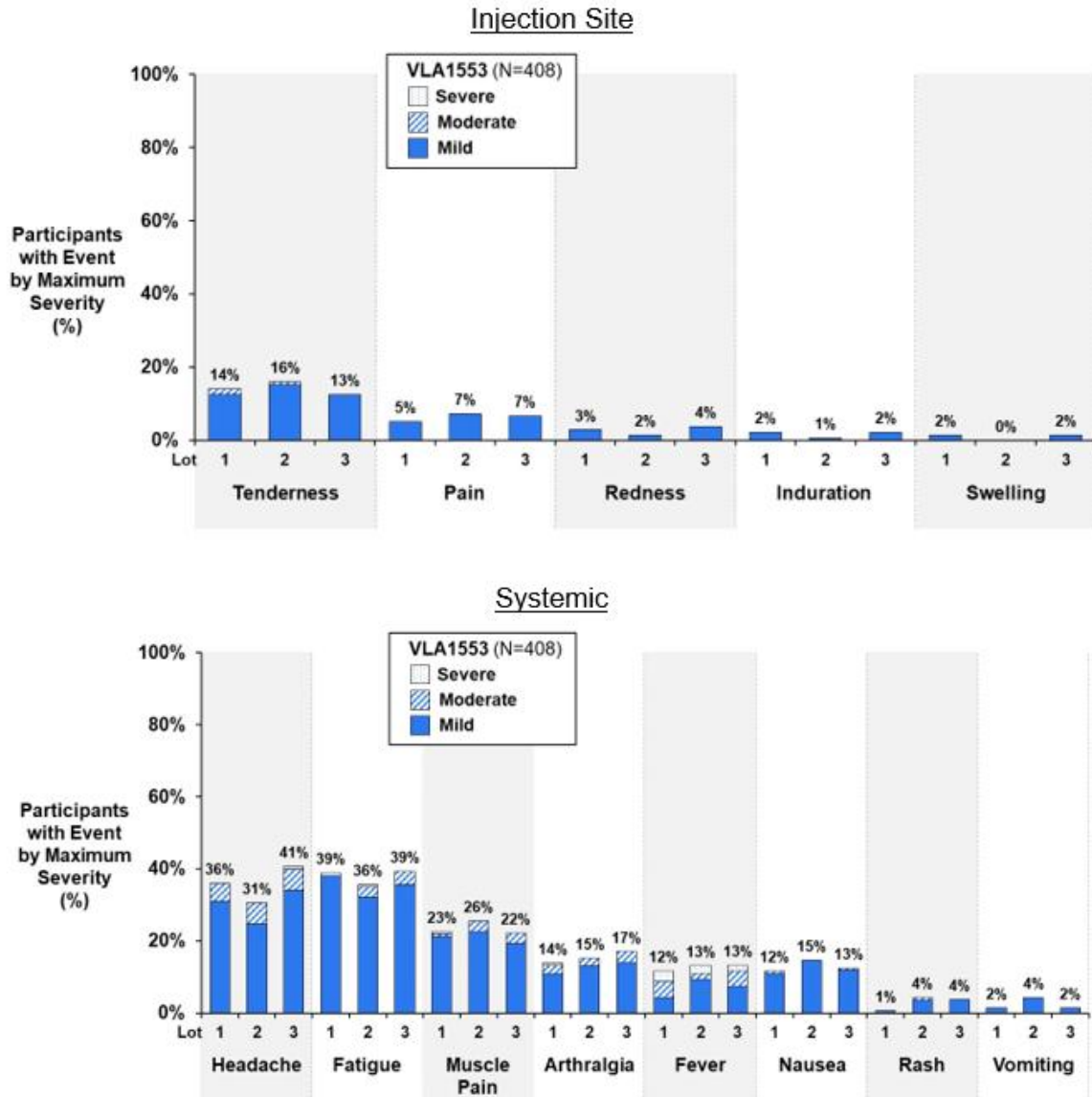


Figure 16. Effets indésirables sollicités dans les 10 jours suivant la vaccination dans l'étude VLA1553-302 (phase III) (population de sécurité). 1, 2, 3 indiquent le lot 1, le lot 2 et le lot 3 d'IXCHIQ®
McMahon R, et al. Journal of Travel Medicine, 2023 (141)

5. VLA1553-303

VLA1553-303 est un essai clinique de phase 3 ouvert, à un seul bras, portant sur l'évaluation de la persistance des anticorps à long terme et la sécurité, qui suit un sous-ensemble (N=363) de vaccinés IXCHIQ® issus de l'essai pivot de phase 3 (VLA1553-301) au cours duquel 4 115 participants adultes ont reçu IXCHIQ® ou un placebo. L'objectif principal de VLA1553-303 est d'évaluer annuellement (jusqu'à l'année 10) la proportion de participants présentant une séroréponse (définie comme $\mu\text{PRNT}_{50} \geq 150$). En outre, la fréquence et la relation de tout événement indésirable grave (EIG) jusqu'à l'année 2 sont surveillées. Le design de l'étude est présenté à la figure 17 (142).

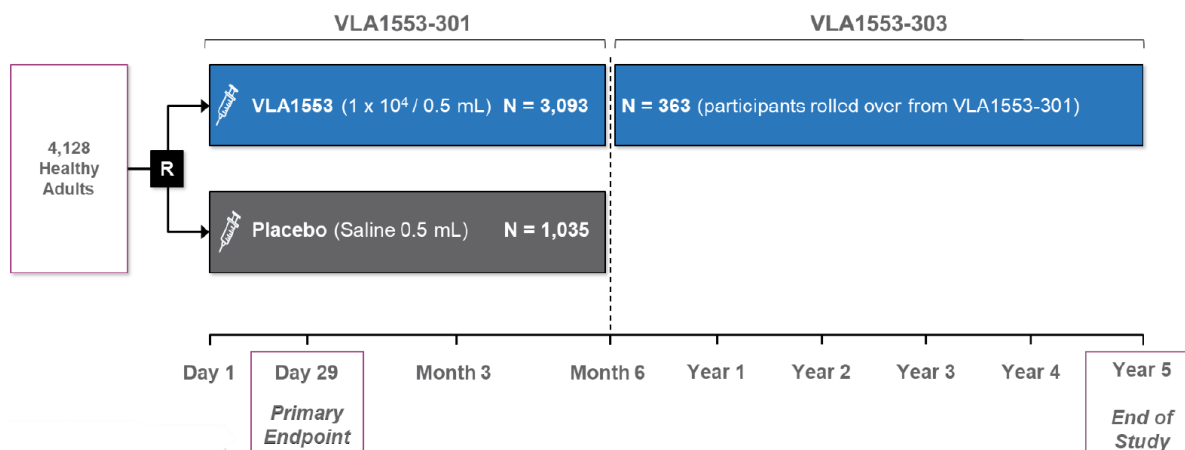


Figure 17. Conception de l'étude de phase III (VLA1553-303)
Source: MacMahon R et al. The Lancet Inf Dis. August 2024 (142)

Caractéristiques de base

Dans cette étude de phase III, l'âge moyen était de 47,7 ans, avec un peu plus de femmes que d'hommes. Les caractéristiques de base de l'étude VLA1553-303 sont présentées en annexe 4 (142).

Résultats d'immunogénicité

Les résultats sont conformes aux attentes concernant les vaccins vivants atténués, qui sont connus pour induire une immunité durable après une dose unique. Au mois 24, après la vaccination à dose unique, 97 % des participants ont conservé des titres d'anticorps neutralisants supérieurs au seuil de séropositivité de 150. En outre, les niveaux d'anticorps sont restés élevés et bien supérieurs au seuil de séropositivité défini. La persistance des anticorps chez les personnes âgées de plus de 65 ans était aussi bonne que chez les jeunes adultes, avec des MGT et des taux de séroréponse légèrement supérieurs à ceux observés chez les jeunes individus. (142)

Pour la PPP (population per protocole, voir tableau 9) (n=339), le sous-ensemble de persistance à long terme de VLA1553-301, la MGT au jour 29 était de 3762, et est restée élevée, avec 1019 au jour 180. A l'année 1 de VLA1553-303, la MGT était de 1070 et à l'année 2 la MGT était de 819. Globalement, le taux de séroréponse des participants était de 97,1 % à l'année 2. À l'année 1, le taux de séroréponse était de 99,5 % et de 98,2 % au jour 180 (142).

À l'année 3, les niveaux d'anticorps sont restés élevés, comparables à ceux de l'année 2: 96 % des participants ont conservé des titres d'anticorps neutralisants supérieurs au seuil de séropositivité et se situaient bien au-dessus de ce seuil. La persistance des anticorps chez les adultes âgés de ≥ 65 ans en termes de MGT et de TSR était comparable à celle des adultes plus jeunes (143).

Point dans le temps [n] Statistiques	18-64 ans N=290	>=65 ans N=49	Total N=339
Taux de séroréponse - PPP			
VLA1553-301 Visite 1 - Jour 1 Sujets présentant une séro-réponse [n (%)] ^a	290 0	49 0	339 0
VLA1553-301 Visite 3 - Jour 29 Sujets présentant une séro-réponse [n (%)] ^a IC à 95 % pour le taux de séropositivité ^b	240 238 (99.2) 97.0, 99.9	39 39 (100) 91.0, 100.0	279 277 (99.3) 97.4, 99.9
VLA1553-301 Visite 5 - Jour 180 Sujets présentant une séro-réponse [n (%)] ^a IC à 95 % pour le taux de séropositivité ^b	279 274 (98.2) 95.9, 99.4	48 47 (97.9) 88.9, 99.9	327 321 (98.2) 96.0, 99.3
VLA1553-303 Visite 1 - Année 1 Sujets présentant une séro-réponse [n (%)] ^a IC à 95 % pour le taux de séropositivité ^b	157 156 (99.4) 96.5, 100.0	27 27 (100) 87.2, 100.0	184 183 (99.5) 97.0, 100.0
VLA1553-303 Visite 2 - Année 2 Sujets présentant une séro-réponse [n (%)] ^a IC à 95 % pour le taux de séropositivité ^b	234 227 (97.0) 93.9, 98.8	42 41 (97.6) 87.4, 99.9	276 268 (97.1) 94.4, 98.7
MGT - PPP			
VLA1553-301 Visite 1 - Jour 1 n ^a Moyenne géométrique IC à 95 % pour le GM Géométrique std Min, Max	290 10.3 10.9, 10.42 1.15 10, 24	49 10.3 9.88, 10.73 1.15 10, 21	339 10.3 10.11, 10.41 1.15 10, 24
VLA1553-301 Visite 3 - Jour 29 n ^a Moyenne géométrique IC à 95 % pour le GM Géométrique std Min, Max	240 3750.1 3339.08, 4211.62 2.49 10, 26819	39 3836.1 2859.51, 5146.23 2.48 245, 18910	279 3762.0 3379.26, 4188.03 2.49 10, 26819
VLA1553-301 Visite 5 - Jour 180 n ^a Moyenne géométrique IC à 95 % pour le GM Géométrique std Min, Max	279 1039.1 921.89, 1171.11 2.76 10, 21613	48 910.7 738.89, 1122.41 2.05 139, 4513	327 1019.1 916.31, 1133.50 2.66 10, 21613

VLA1553-301 Visite 1 - Année 1			
n ^a	157	27	184
Moyenne géométrique	1056.6	1153.2	1070.3
IC à 95 % pour le GM	912.02, 1224.17	808.90, 1643.92	935.35, 1224.64
Géométrie std	2.54	2.45	2.53
Min, Max	10, 9549	261, 5485	10, 9549
VLA1553-301 Visite 2 - Année 2			
n ^a	234	42	276
Moyenne géométrique	782.3	1061.6	819.5
IC à 95 % pour le GM	690.69, 886.07	812.75, 1386.66	731.74, 917.81
Géométrie std	2.63	2.36	2.60
Min, Max	10, 6377	126, 6233	10, 6377
<p>Abréviations : n = nombre de sujets ; GM = moyenne géométrique ; std = écart-type ; MGT = moyenne géométrique des titres ; NC = non calculable ; CI = intervalle de confiance ; PPP = population per protocole.</p> <p>^a : Nombre de sujets dont les titres ne sont pas manquants au moment spécifié</p> <p>^b. Intervalles de confiance bilatéraux exacts à 95 % (Clopper-Pearson).</p> <p>Les sujets de la population Per Protocol sont séronégatifs au CHIKV au départ (titre $\mu\text{PRNT}_{50} \leq 40$), ne présentent pas d'écart majeur au protocole et ont au moins une mesure évaluable du titre après le départ, soit 29j, 85j ou 180j. Les échantillons prélevés au jour 1 ou avant sont inclus dans la visite 1 de l'étude VLA1553-301 selon la définition de la ligne de base.</p>			

Tableau 9. Taux de séroréponse et moyenne géométrique des titres (MGT) pour les anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV par visite et strate d'âge Population per protocole (PPP)
Source: MacMahon R et al. The Lancet Inf Dis. August 2024 (142)

Résultats en matière de sécurité

VLA1553-303 a rapporté un total de dix EIG jusqu'à l'année 2. Quatre EIG ont été rapportés chez quatre participants jusqu'à l'année 1 et six EIG ont été rapportés chez cinq participants entre l'année 1 et l'année 2. Ces EIG ont répondu aux critères d'hospitalisation ou, dans un cas, ont entraîné la mort. Le participant ayant subi deux EIG a présenté un infarctus du myocarde et un syndrome apallique. Tous les cas ont été jugés non liés à IXCHIQ® par l'investigateur (142).

6. Données d'immunogénicité et de sécurité regroupées des essais de phase I et III chez les adultes

Résultats d'immunogénicité

Les données d'immunogénicité de deux essais de phase III couvrant 180 jours après la vaccination ont été regroupées pour l'analyse ; l'essai VLA1553-301 (NCT04546724) et l'essai VLA1553-302 (NCT04786444) (144).

Les moyennes géométriques des titres (MGT) ont atteint leur maximum au jour 29 et sont restés élevés au jour 180. Des taux de séroréponse (définis comme le titre d'anticorps neutralisants $\mu\text{PRNT}_{50} \geq 150$) de 98,3 % au jour 29 et de 96,4 % au jour 180 ont été observés (voir Figure 18) (144)

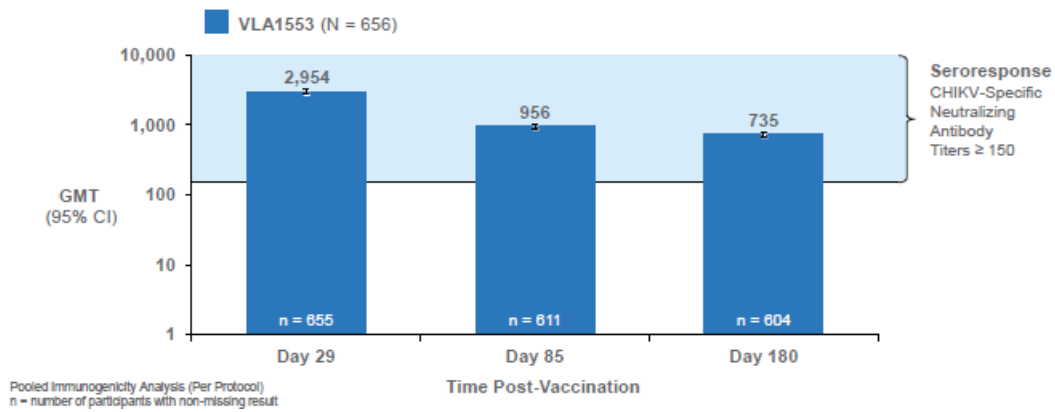


Figure 18. Immunogénicité regroupée : titres d'anticorps protecteurs maintenus jusqu'à 180 jours après une vaccination par dose unique d'IXCHIQ®
Source: Buerger V, et al. J Travel Med. July 2024 (144)

Il n'y a pas eu de différences dans le taux de séropositivité des participants âgés de 18 à 64 ans ou de ≥ 65 ans au jour 29 (98,1 % contre 100 %) et au jour 180 (96,3 % contre 96,5 %), ni en fonction du sexe, de l'indice de masse corporelle (IMC), de l'origine ethnique ou de la race (voir figure 19) (144)

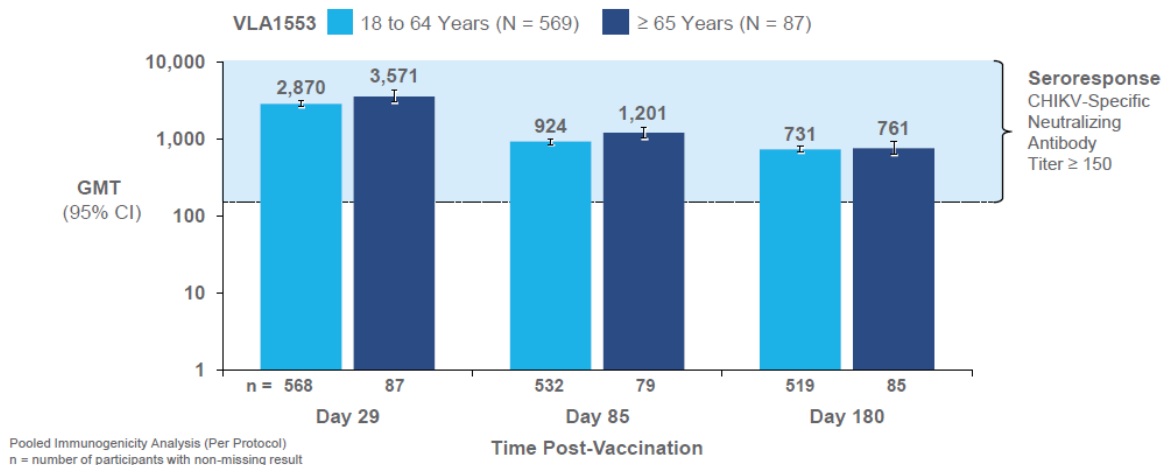


Figure 19. Immunogénicité regroupée : réponse immunitaire cohérente, forte et durable avec IXCHIQ® dans tous les sous-groupes
Source: Buerger V, et al. J Travel Med. July 2024 (144)

Résultats en matière de sécurité

Les données d'innocuité des études susmentionnées et de 120 adultes en bonne santé des groupes à faible, moyenne et forte dose de l'étude de phase 1 VLA1553-101 (NCT03382964) ont été incluses dans une analyse groupée de 3 610 receveurs de VLA1553 et de 1 033 receveurs de placebo (145). Il n'y a pas eu de différences cliniquement importantes dans l'incidence des EI sollicités au site d'injection, des EI systémiques sollicités ou des EI non sollicités dans aucun sous-groupe en fonction de l'âge (18 à 64 ans ou ≥ 65 ans), du sexe, de l'origine ethnique, de la race, de l'IMC ou des antécédents médicaux (voir Figure 20) (145).

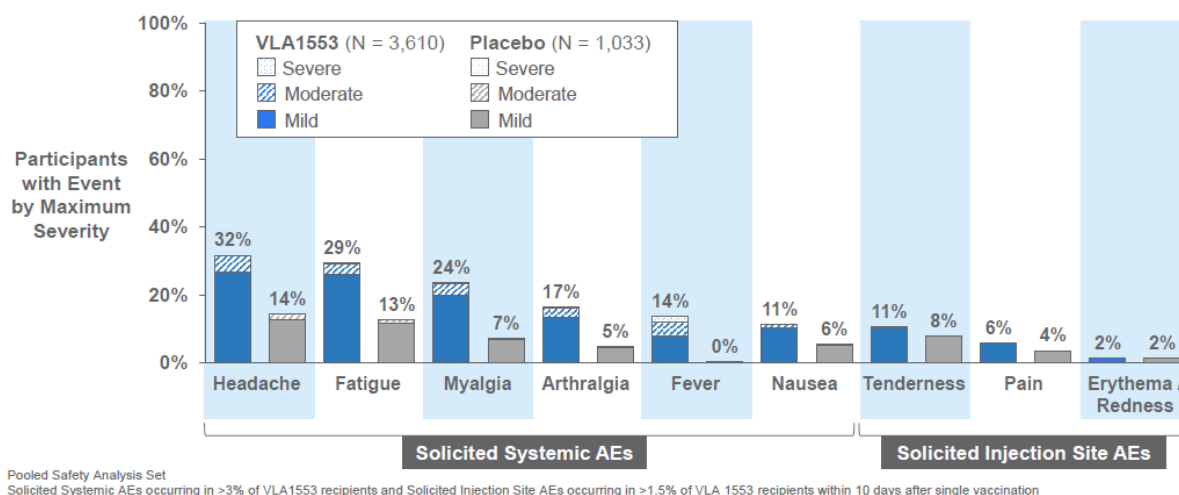


Figure 20. Sécurité regroupée : la vaccination à dose unique de VLA1553 a été généralement bien tolérée et aucun problème de sécurité n'a été identifié
Source: Maurer G, et al J. Travel Med July 2024 (145).

IXCHIQ® a été aussi bien toléré chez les participants âgés de ≥ 65 ans que chez ceux âgés de 18 à 64 ans. La majorité des EI sollicités étaient légers ou modérés ; un EI local sévère lié à la douleur a été signalé ; 2,3 % des participants à l'étude ont signalé des EI systémiques sollicités sévères (le plus souvent de la fièvre), et 2,1 % étaient liés à la maladie. Environ 50 % des participants à l'étude ont présenté des EI systémiques sollicités ; les céphalées, la fatigue et les myalgies étaient les plus fréquentes (> 20 % des sujets). La durée moyenne de l'arthralgie, de la myalgie et de la fièvre était respectivement de 5, 3,5 et 2 jours. Environ 15 % des participants ont présenté des EI locaux sollicités (145).

La survenue de certains effets indésirables combinés, considérés comme des effets indésirables semblables au chikungunya, a été évaluée rétrospectivement dans les données de sécurité regroupées. Une définition large des effets indésirables semblables au chikungunya a été établie, à savoir, la survenue d'une fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$) et au moins de l'un des autres symptômes rapportés lors de la phase aiguë du 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 combinés 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 (136).

Une dose unique d'IXCHIQ® a été systématiquement bien tolérée au cours des phases I et III du développement clinique, sans qu'aucun résultat important en matière de sécurité n'ait été observé dans une large population de personnes ayant reçu le vaccin. Le bon profil de sécurité était comparable chez les participants âgés de ≥ 65 ans et ceux âgés de 18 à 64 ans, et cohérent en fonction du sexe, de

l'IMC, de l'origine ethnique et de la race. La réponse sérologique observée chez 98,3 % des participants au jour 29, et également cohérente dans les sous-groupes, indique que IXCHIQ® est un bon candidat pour la prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya (145).

7. VLA1553-321

VLA1553-321 est une étude clinique pivot multicentrique, prospective, randomisée, en double aveugle, évaluant la dose adulte (1×10^4 TCID₅₀ par 0,5 ml) de VLA1553 par rapport à un placebo dans une population d'adolescents. IXCHIQ® et le placebo ont été administrés en une seule fois le jour 1. Dans l'ensemble, 750 participants masculins et féminins âgés de 12 à <18 ans devaient être recrutés (c'est-à-dire que le formulaire de consentement éclairé/assentiment a été signé) dans l'étude, stratifiés selon le statut sérologique ELISA de base : 20 % de séropositifs et 80 % de séronégatifs pour le CHIKV (146).

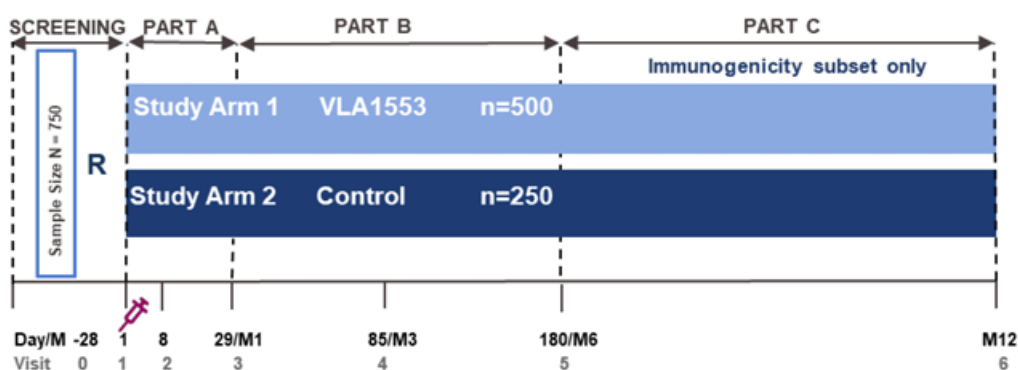


Figure 21. Plan de l'étude clinique pivot de phase III (VLA1553-321) pour les adolescents
Source: Buerger V et al. The Lancet 2024 (146)

Caractéristiques de base

Dans cette étude de phase III, l'âge moyen était de 14,5 ans, avec un peu plus de femmes que d'hommes. Les caractéristiques des groupes de l'étude reflètent la démographie de la population adolescente brésilienne. Les caractéristiques de base de l'étude VLA1553-321 sont présentées en annexe 5 (146).

Résultats d'immunogénicité

L'analyse primaire d'immunogénicité a évalué le taux de séroréponse (défini comme le pourcentage de participants ayant des anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV avec un μ PRNT₅₀ ≥ 150) au jour 29 pour les participants séronégatifs au μ PRNT de base. Les taux de séroréponse pour le bras IXCHIQ® et le bras placebo ont été comparés au seuil de non-acceptation de 70 %. IXCHIQ® a atteint le critère primaire d'immunogénicité avec 248/251 (98,8 %) des patients dans la population per protocole ayant eu une réponse sérologique contre 1/42 (2,4 %) dans le bras placebo. Une différence statistiquement significative entre le groupe IXCHIQ® et le groupe placebo a été observée avec une p value de $<0,0001$. La différence de taux de séroréponse est restée significative ($p < 0,0001$) au jour 85 et au jour 180, avec 232 (99,1%) participants dans le groupe IXCHIQ® et 0 participant dans le groupe placebo répondant au critère de séroréponse au jour 180. Les résultats des taux de séro-réponse dans l'étude VLA1553-321 sont présentés dans le tableau 10 (146).

	IXCHIQ N=251	Placebo N=42	Différence ^c
Visite 3 - Jour 29 - Total ^a [N]	251	42	
Sujets avec séropositivité [n(%)] 95%CI pour le taux de séro-réponse p value ^b	248 (98.8) 96.5, 99.8 <0.0001	1 (2.4) 0.1, 12.6 >0.9999	96.4% 87.0, 99.1 <0.0001 ^d
Par groupe d'âge			
12-<15 ans [N] ^a Sujets avec séropositivité [n(%)] 95%CI pour le taux de séropositivité	124 121 (97.6) 93.1, 99.2	18 0 0.0, 17.6	
15-<18 ans [N] ^a Sujets avec séropositivité [n(%)] 95%CI pour le taux de séropositivité	126 126 (100) 97.0, 100	24 2 (8.3) 2.3, 25.8	
12-<18 ans [N] ^a Sujets avec séropositivité [n(%)] 95%CI pour le taux de séro-réponse p value	250 247(98.8) 96.5, 99.6 0.0600	42 2 (4.8) 1.3, 15.8 0.4983	
Visite 4 - Jour 85			
Total ^a [N] Sujets avec une réponse sérologique [n(%)] 95%CI pour le taux de séro-réponse p value ^c	240 238 (99.2) 97.0, 99.9	41 0 (0%) 0.0, 8.6	99.2% 91.2, 99.9 <0.0001
Visite 5 - Jour 180			
Total ^a [N] Sujets avec une réponse sérologique [n(%)] 95%CI pour le taux de séro-réponse p value ^c	234 232 (99.1) 96.9, 99.9	39 0 (0%) 0.0, 9.0	99.1% 90.7, 99.9 <0.0001
Visite 6 - Jour 365			
Total ^a [N] Sujets avec une réponse sérologique [n(%)] 95%CI pour le taux de séro-réponse p value ^c	236 232 (98.3%) NR NR	41 0 (0%) NR NR	-
<p>Abréviation : CHIKV, virus Chikungunay ; IC, intervalle de confiance ; N, nombre de participants. ^a. Nombre de sujets négatifs au départ avec des titres non manquants à un moment donné ; ^b. Valeur p d'un test binomial exact pour l'hypothèse nulle Ho0 : SRR≤ 70% contre l'alternative H1 : SRR>70% avec un niveau de signification unilatéral de 2,5%. ^c. La différence, la valeur p et l'intervalle de confiance associé sont présentés pour le bras VLA1553 moins le bras placebo. ^d. Valeur p du test exact de Fisher</p>			

Tableau 10. Taux de séroréponse pour les anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV au jour 29, au jour 180 et au jour 365 pour les participants séronégatifs au μ PRNT de base dans l'étude 321
Source: Buerger V et al. The Lancet 2024 (146)

Les critères d'évaluation secondaires de l'étude VLA1553-321 comprenaient la MGT par statut sérologique lors de la visite de référence. La MGT a été mesurée lors de la visite de référence, au jour 1, au jour 8, au jour 29, au jour 85 et au jour 180 et a été comparée entre les groupes de traitement. Une différence statistiquement significative a été observée au jour 29 avec une moyenne géométrique de 3889,7 dans le bras IXCHIQ[®] contre 13,5 dans le bras placebo pour les patients séronégatifs et la différence de MGT entre les bras dans la strate séronégative est restée significative jusqu'à 180 jours. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le groupe séropositif. Les mesures du MGT pour le bras IXCHIQ[®] dans la population séronégative ont atteint le niveau du bras de traitement similaire dans la population séropositive au jour 29. Les résultats des MGT sont présentés dans le tableau 11 (146).

	IXCHIQ N=251	Placebo N=42	IXCHIQ N=52	Placebo N=6
	Séronégatif par µPRNT		Séropositif par µPRNT	
Visite 1 - Jour 1 [N]	250	42	52	6
Moyenne géométrique	10.6	11.7	3097.1	3409.0
IC à 95 %	10.31, 10.89	10.46, 13.17	2324.90, 4125.89	2244.36, 5178.13
Min, Max	10, 37	10, 34	71, 21882	1990, 5689
Visite 2 - Jour 8 [N]	245	42	51	5
Moyenne géométrique	17.6	10.6	3251.2	3993.3
IC à 95 %	15.41, 20.06	9.75, 11.44	2458.75, 4298.98	1507.71, 10576.49
Min, Max	10, 5439	10, 43	10, 19634	1916, 12758
Visite 3 - Jour 29 [N]	251	42	52	6
Moyenne géométrique	3855.9	12.3*	3886.5	3339.2
IC à 95 % pour la MG	3432.05, 4331.98	9.63, 15.79	3063.40, 4930.87	2394.37, 4656.76
Min, Max	10, 22339	10, 1284	165, 35919	2291, 5006
Visite 4 - Jour 85 [N]	240	41	49	6
Moyenne géométrique	1701.8	10.0*	3913.4	4342.6
IC à 95 % pour la MG	1544.82, 1874.70	10.00, 10.00	3015.95, 5077.91	3052.20, 6178.51
Min, Max	10, 11597	10, 10	105, 25018	2257, 5490
Visite 5 - Jour 180 [N]	234	39	46	6
Moyenne géométrique	1399.0	10.0*	3504.7	4745.8
IC à 95 % pour la MG	1257.01, 1556.98	10.00, 10.00	2623.29, 4682.28	2837.32, 7938.13
Min, Max	10, 21014	10, 10	123, 36679	1914, 8228
Visite 6 - Jour 365 [N]	236	41	46	4
Moyenne géométrique	1283.9	10.0	5048.2	4140.3
IC à 95 % pour la MG	1145.99, 1438.45	10.00, 10.00	3931.03, 6482.89	1516.06, 11306.99
Min, Max	10, 16213	10, 10	756, 27195	2321, 9324
Abbréviations : CHIKV, virus du chikungunya ; IC, intervalle de confiance ; GM, moyenne géométrique ; GMT, moyenne géométrique des titres ; N, nombre de participants ; PPP, population per protocole. *Différence statistiquement significative entre les groupes de traitement.				

Tableau 11. GMT des anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV par visite et par statut sérologique µPRNT (PPP) dans l'étude VLA1553-321
Source: Buerger V et al. The Lancet 2024 (146)

Résultats en matière de sécurité

Le tableau 12 présente un résumé général des effets indésirables. Pour tous les participants jusqu'au 180e jour après la vaccination, les EI ont été signalés à une incidence significativement plus élevée dans le groupe IXCHIQ® que dans le groupe placebo (424/502 [84,5 %] et 193/252 [76,6 %] participants respectivement, $p < 0,0093$). Dans l'ensemble, 352/502 (70,1 %) et 112/252 (48,4 %) participants dans les groupes IXCHIQ® et placebo, respectivement, ont présenté au moins un EI d'intensité sévère ($p = 0,1029$), dont 20/502 (4,0 %) et 2/252 (0,8 %), respectivement, ont été considérés comme liés au vaccin ($p = 0,0115$) (146).

	IXCHIQ N=502 n (%) m [IC 95 %]	Placebo N=252 n (%) m [IC 95 %]	Tous les sujets N=754 n (%) m [IC 95 %] p-value
Tout EI	424 (84.5) 2110 [81.0, 87.5]	193 (76.6) 882 [70.9, 81.7]	617 (81.8) 2992 [78.9, 84.5] 0.0093
Tout EI lié	352 (70.1) 1078 [65.9, 74.1]	122 (48.4) 291 [42.1, 54.8]	474 (62.9) 1369 [59.3, 66.3] <0.0001
EI sollicités			
Tous les EI sollicités	353 (70.3) 1045 [66.1, 74.3]	122(48.4) 294 [42.1, 54.8]	475 (63.0) 1339 [59.4, 66.5] <0.0001
Tout EI sollicité lié	348 (69.3) 1026 [65.1, 73.3]	119 (47.2) 285 [40.9, 53.6]	467(61.9) 1311 [58.4, 65.4] <0.0001
Tout EI grave sollicité	19 (3.8) 22 [2.3, 5.8]	2 (0.8) 2 [0.1, 2.8]	21 (2.8) 24 [1.7, 4.2] 0.0180
Tout EIG sollicité lié	19 (3.8) 22 [2.3, 5.8]	2 (0.8) 2 [0.1, 2.8]	21 (2.8) 24 [1.7, 4.2] 0.0180
AE non sollicités			
Tout EI non sollicité	309 (61.6) 1074 [57.1, 65.8]	148 (58.7) 583 [52.4, 64.9]	457 (60.6) 1657 [57.0, 64.1] 0.4774
Tout EI non sollicité y afférent	41 (8.2) 63 [5.9, 10.9]	4 (1.6) 6 [0.4, 4.0]	45 (6.0) 69 [4.4, 7.9] <0.0001
Tout EI grave non sollicité	33 (6.6) 46 [4.6, 9.1]	14 (5.6) 15 [3.1, 9.1]	47 (6.2) 61 [4.6, 8.2] 0.6353
Tout EI sévère non sollicité lié	2 (0.4) 5 [0.0, 1.4]	0 [0.0, 1.5]	2 (0.3) 5 [0.0, 1.0] 0.5544
EI à caractère médical			
Tout EI ayant fait l'objet d'une surveillance médicale	111 (22.1) 294 [18.6, 26.0]	56 (22.2) 143 [17.2, 27.9]	167 (22.1) 437 [19.2, 25.3] >0.9999
Tout EI non sollicité ayant fait l'objet d'une surveillance médicale	4 (0.8) 7 [0.2, 2.0]	1 (0.4) 1 [0.0, 2.2]	5 (0.7) 8 [0.2, 1.5] 0.6692

Tout EI ayant entraîné l'arrêt de l'étude	0	0	0
Effets indésirables sévères			
Tout EI sévère	28 (5.6) 32 [3.7, 8.0]	4 (1.6) 4 [0.4, 4.0]	32 (4.2) 36 [2.9, 5.9] 0.0115
Tout événement indésirable sévère lié à la maladie	20 (4.0) 24 [2.5, 6.1]	2 (0.8) 2 [0.1, 2.8]	22 (2.9) 26 [1.8, 4.4] 0.0115
EI graves			
Tout EIG	51 (10.2) 68 [7.7, 13.1]	16 (6.3) 17 [3.7, 10.1]	67 (8.9) 85 [7.0, 11.1] 0.1029
Tout EIG lié	20 (4.0) 27 [2.5, 6.1]	2 (0.8) 2 [0.1, 2.8]	22 (2.9) 29 [1.8, 4.4] 0.0115
Tout événement indésirable présentant un intérêt particulier, tel qu'évalué par l'investigateur	42 (8.4) 48 [6.1, 11.1]	19 (7.5) 20 [4.6, 11.5]	61 (8.1) 68 [6.2, 10.3] 0.7778
Tout événement indésirable présentant un intérêt particulier, tel qu'évalué par le DSMB	48 (9.6) 54 [7.1, 12.5]	20 (7.9) 22 [4.9, 12.0]	68 (9.0) 76 [7.1, 11.3] 0.5028
Abréviations : EI : événement indésirable ; IC : intervalle de confiance ; DSMB=Data Safety Monitoring Board ; N : nombre de participants dans le groupe ; % : pourcentage de participants par rapport à N ; EIG : événement indésirable grave.			

Tableau 12. Résumé des EI dans l'étude VLA1553-321 jusqu'au jour 180 (étude VLA1553-321) (population de sécurité)

Source: Buerger V et al. The Lancet 2024 (146)

Les EI ont été rapportés à une fréquence numériquement plus élevée dans le groupe IXCHIQ® de la strate séronégative que dans le groupe IXCHIQ® de la strate séropositive (353/408 [86,5 %] et 71/94 [75,5 %] participants, respectivement). Dans la strate séronégative, une proportion significativement plus élevée de participants dans le bras IXCHIQ® a présenté un EI que dans le bras placebo (353/408 [86,5 %] pour IXCHIQ® et 161/206 [78,2 %] participants pour le placebo, p=0,0106). Dans la strate séropositive, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement (71/94 [75,5 %] pour IXCHIQ® et 31/45 [68,9 %] participants pour le placebo, p=0,4188). (146)

Les données de sécurité générées par l'essai VLA1553-321, le premier essai clinique de IXCHIQ® dans une zone endémique et avec des individus précédemment infectés par le CHIKV, montrent que IXCHIQ® était généralement sûr et bien toléré jusqu'au 180e jour chez les adolescents âgés de 12 à <18 ans, quel que soit le statut sérologique de base face au CHIKV. Un DSMB indépendant évalue en permanence les données de sécurité au cours de l'essai et n'a identifié aucun problème de sécurité. Dans l'ensemble, le profil des effets indésirables est cohérent avec le profil observé dans les essais pivots de phase III d'IXCHIQ® chez les adultes. La majorité des effets indésirables sollicités observés après l'administration d'IXCHIQ® étaient d'intensité légère ou modérée et se sont résorbés dans les 3 jours. (146)

La survenue des effets indésirables semblables au chikungunya chez les adolescents (de 12 ans à moins de 18 ans) a été évaluée dans une analyse post-hoc de 502 participants de l'étude de phase III chez les adolescents. Les effets indésirables semblables au chikungunya chez les adolescents ont été définis, à savoir la survenue d'une fièvre ($\geq 37,8$ °C/100 °F) et au moins de l'un des autres symptômes signalés lors d'un chikungunya au stade aigu, notamment arthralgie ou arthrite, myalgie, céphalées, dorsalgie, ou certains symptômes neurologiques ou oculaires, éruptions cutanées, ou certains symptômes cutanés 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 semblables au chikungunya ont été signalés chez 23,1 % des adolescents. Parmi ces derniers, la combinaison d'une fièvre avec céphalée, myalgie, fatigue ou arthralgie était la plus fréquente, tous les autres symptômes étant signalés chez moins de 10 % des participants. 3,6 % des participants ont signalé au moins un symptôme grave, le plus souvent de la fièvre ou une céphalée. Le délai médian d'apparition des effets indésirables semblables au chikungunya était de 2 jours après la vaccination et le délai médian de résolution était de 4 jours. Aucun effet indésirable semblable au chikungunya de plus longue durée n'a été signalé chez les adolescents (c'est-à-dire au moins un symptôme d'une durée ≥ 30 jours) (136).

F. Environnement concurrentiel : vaccin Vimkungunya® de Bavarian Nordic

1. Présentation du vaccin

CHIKV VLP (PXVX0317) est un vaccin à base de VLP adjuvé à l'hydroxyde d'aluminium en cours de développement clinique pour l'immunisation active contre le chikungunya. L'hydroxyde d'aluminium est une petite particule insoluble mélangée au vaccin pour former une substance gélatineuse. Cette substance améliore l'absorption par les cellules présentatrices d'antigènes, augmentant ainsi les réponses immunitaires adaptatives et la production d'anticorps.

2. Aperçu du développement

CHIKV VLP (PXVX0317) est impliqué dans plusieurs essais cliniques à différentes phases. Le programme de développement clinique de CHIKV VLP (PXVX0317) comprend un essai de phase I achevé (NCT01489358), quatre essais de phase II, deux essais de phase III et un essai de phase III en cours. Tous les essais cliniques ont montré des profils d'innocuité et de tolérabilité favorables avec de fortes réponses humorales, tout en satisfaisant à leurs critères d'évaluation primaires, à savoir des niveaux élevés d'anticorps neutralisants contre le CHIKV chez les personnes âgées de 12 ans et plus. Le tableau 13 présente une vue d'ensemble de tous les essais cliniques sur les VLP CHIKV.

Identifiant de l'étude	Description	Résultats de l'étude	Population	N / N donné CHIKV VLP	Début/fin prévu de l'étude
Phase III					
NCT06007183	Étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo.	Évaluer l'innocuité et l'immunogénicité à long terme du vaccin CHIKV VLP chez des adultes et des adolescents et évaluer la réponse en anticorps sériques neutralisants induite par le vaccin de rappel à 3, 4 ou 5 ans.	12 ans et plus	800 (estimation)	Début : Août 2023 Achèvement prévu : Août 2028
NCT05072080	Essai de phase III multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, en groupes parallèles	-Jour 22 : TSR de 98% (2503/2559) pour le vaccin -Cohérence du lot et supériorité par rapport au placebo en ce qui concerne la moyenne géométrique des titres. -Les réponses ont été durables jusqu'au jour 183 avec un taux de réponse de 86%.	12-64 ans	3254 / 2790	Terminé
NCT05349617	Essai de phase III multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, en groupes parallèles	-Jour 22 : TSR de 87% (167/191) pour le vaccin -Au jour 15, une réponse rapide des anticorps a été observée dans le groupe vacciné avec un TSR=82% (150/182).	≥ 65 ans	413 / 206	Terminé

Tableau 13. Aperçu des essais cliniques du vaccin Bavarian Nordic CHIV VLP (PXVX0317)

III. Cas de La Réunion

A. Epidémie de 2024-2025

1. *Séroprévalence faible, favorable à la ré-émergence du virus*

Les départements et régions d'outre-mer portent l'essentiel du fardeau du chikungunya en France, où des épidémies d'intensité variable surviennent de manière aléatoire depuis 2005. Une épidémie de grande ampleur était survenue à La Réunion en 2005 – 2007, impactant également, dans une moindre mesure, le territoire de Mayotte en 2005 – 2006 (156). Aux Antilles, une épidémie de chikungunya était survenue en 2013 – 2015 touchant environ 40 % de la population en Guadeloupe et en Martinique (157). En Guyane, 16 010 cas cliniquement évocateurs ont été rapportés en 2014 – 2015 (158). Le virus du chikungunya a également été à l'origine d'une épidémie en Nouvelle-Calédonie en 2011 et en Polynésie française en 2014 (159), avec un taux de séroprévalence post-épidémique égal à 76 % dans ce dernier territoire (160). La périodicité des épidémies de chikungunya n'est pas tout à fait établie : des études suggèrent l'hypothèse d'un cycle épidémique tous les 10 à 20 ans (161).

Une étude de séroprévalence du chikungunya à La Réunion a été menée chez des donneurs de sang . En décembre 2024, la Direction Générale de la Santé a demandé à l'Etablissement Français du Sang (EFS) de réaliser une étude de séroprévalence du virus du chikungunya chez les donneurs de sang à partir des collections disponibles. Ainsi, un total de 791 échantillons de donneurs de sang à l'Île de la Réunion, âgés de 18 à 70 ans inclus, collectés entre le 19 avril 2022 et le 6 août 2022 a été étudié. Pour ce faire, des tests sérologiques de dépistage des IgG anti-CHIKV (sérologie ELISA) ont été réalisés par l'Unité de Virus Emergents (UVE), à Marseille. Les résultats positifs ou douteux (non négatifs) ont été confirmés par un test de séroneutralisation virale. Les échantillons présentant un titre ≥ 20 ont été considérés comme confirmés positifs.

Au total, la séroprévalence était de 26 % (206/791) lorsqu'elle a été mesurée par la sérologie ELISA, et elle était de 22,6 % (179/751) lorsqu'elle a été confirmée par le test de séroneutralisation. La prévalence est similaire dans toutes les classes d'âge étudiées, qui ont toutes été exposées à l'épidémie de 2005-2006.

Ainsi, il est noté une diminution de la séroprévalence d'un facteur 1,7 fois entre la séroprévalence post-épidémique immédiate mesurée en 2007 (38,2 %) et la séroprévalence mesurée en 2022 (22,6 %) (162).

Une telle diminution de la séroprévalence laissait donc la place à la réintroduction d'une vague épidémique sur le territoire.

D'autre part, ces données suggèrent qu'atteindre une séroprévalence de 38% en période d'épidémie permet d'arrêter la transmission du virus.

2. *Suivi de l'évolution des cas*

Le 29 août 2024, l'ARS de l'île de La Réunion a déclaré avoir reçu le signalement de 3 cas de chikungunya acquis localement (autochtones). Ceux-ci concernaient des personnes résidant dans l'ouest de l'île, à Saint Gilles les Bains.

Trois semaines plus tard, le 19 septembre, 7 cas ont été confirmés par le Centre National de Référence associé des arboviroses (CNRa). Parmi ces cas, 6 sont regroupés en un foyer de Saint Gilles les Bains. Un cas pour lequel aucun lien n'a pu être établi a été identifié à l'Ermitage.

Au 5 décembre, ce sont 32 cas confirmés de chikungunya autochtones qui ont été signalés à La Réunion. Tous les cas, PCR+, ont été confirmés par le CNR associé des Arboviroses-CHU La Réunion.

Ces cas sont répartis entre 3 foyers actifs : L'Ermitage (9 cas), l'Etang Salé (10 cas) et Grand Bassin (3 cas). Trois cas isolés ont également été signalés sans qu'un lien ait pu être fait avec un foyer connu. Le foyer des Aigrettes (7 cas) n'est plus actif.

Les services de lutte-anti vectorielle de l'ARS ont déployé leurs mesures de gestion autour de l'ensemble des cas.

Au 18 décembre, ce sont 53 cas confirmés de chikungunya autochtones qui ont été signalés. Ces cas sont répartis entre 4 foyers actifs : L'Ermitage (10 cas), l'Etang Salé (26 cas), Grand Bassin (3 cas) et un nouveau foyer à la Ligne des 400 (limite St Pierre/Le Tampon) qui compte 3 cas. Trois cas isolés ont également été signalés sans qu'un lien ait pu être fait avec un foyer connu.

La circulation du chikungunya s'intensifie sur le territoire et singulièrement au niveau du foyer d'Etang Salé. Par ailleurs, une dispersion s'installe - comme en témoignent les nouveaux foyers parus dès la fin août et qui s'intensifient en décembre.

Au 31 décembre, ce sont 118 cas. Tous les cas, à l'exception d'un cas probable, sont des cas confirmés, PCR +. Pour la S51, ce sont 17 cas qui ont été signalés et pour la S52, le total est de presque 40 cas. Ces cas sont répartis entre 5 foyers actifs.

La circulation et la dispersion du chikungunya s'intensifient sur le territoire. Cette dispersion se manifeste par une plus grande difficulté à rattacher des cas à un foyer connu (augmentation des « cas isolés »).

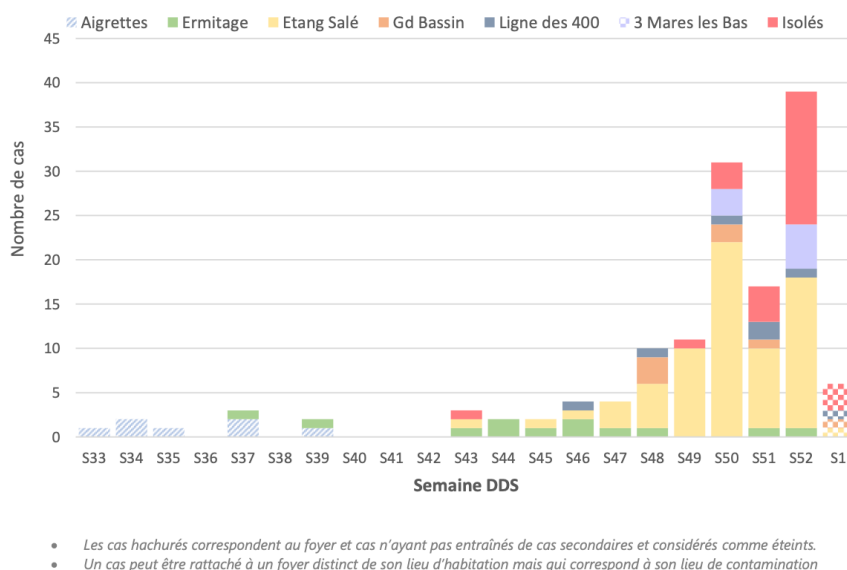


Figure 22. Courbe des cas confirmés de chikungunya par semaine de début des signes depuis l'identification des premiers cas et jusqu'à la fin de l'année 2024, La Réunion

Source: données ARS La Réunion, données mises à jour le 31/12/2024

Exploitation: SpF Réunion

Au 7 janvier 2025, ce sont 138 cas de chikungunya autochtones qui ont été signalés à la Réunion. La proportion de cas isolés est passée de 23 % en semaine 51 à 38 % en semaine 52, ce qui témoigne d'une propagation géographique importante.

Le stade pré-épidémique est atteint, Santé Publique France annonce que le territoire pourrait entrer en situation épidémique dès la semaine suivante.

Une hospitalisation de plus de 24 heures a été déclarée.

Une semaine plus tard, le nombre de cas autochtones est passé à 192, on observe une intensification de la circulation du chikungunya, avec une dispersion géographique préoccupante. En effet, la proportion de cas isolés a atteint 47 % en semaine 1, témoignant de la poursuite de la dispersion géographique et du risque accru d'implantation de nouveaux foyers. Deux nouveaux foyers actifs ont été identifiés, portant à 8 le nombre total de foyers détectés depuis fin août 2024.

Le 13 janvier 2025, La Réunion entre ainsi en situation épidémique de chikungunya.

Au 11 février le total depuis le début de l'année 2025, s'élève à 550 cas de chikungunya autochtones.

L'âge médian des cas est de 49 ans [min-max : 2-95 ans] et le sexe ratio H/F de 0,81. Les groupes d'âge les plus touchés sont les 45-59 ans (27% des cas), les 60-75 ans (22%) et les 30- 44 ans (19%). Si l'on rapporte ces chiffres à la population, c'est chez les 60-75 ans que le taux de déclaration est le plus élevé (145 cas pour 100 000 habitants), suivis des 75 ans et plus (131 pour 100 000). En revanche, malgré l'absence d'immunité naturelle liée à l'épidémie de 2005-2006, les moins de 20 ans ne sont pas particulièrement affectés.

Une semaine plus tard, les cas augmentent toujours mais l'impact sanitaire demeure relativement faible, avec 7 hospitalisations de plus de 24 heures signalée (pas de signes de sévérité). Aux urgences, 26 passages pour syndrome dengue-like ont été répertoriés depuis le début de l'année dont 8 spécifiquement codés « fièvre à chikungunya ».

Au 5 mars, depuis le début de l'année 2025, ce sont 3 245 cas de chikungunya autochtones qui ont été signalés à la Réunion dont 1 300 nouveaux cas en une semaine (hausse de 62% par rapport à la semaine précédente). Depuis la reprise de circulation en août 2024, le total des cas rapportés est de 3 390 cas autochtones. La dynamique épidémique s'accélère fortement en semaine 08.

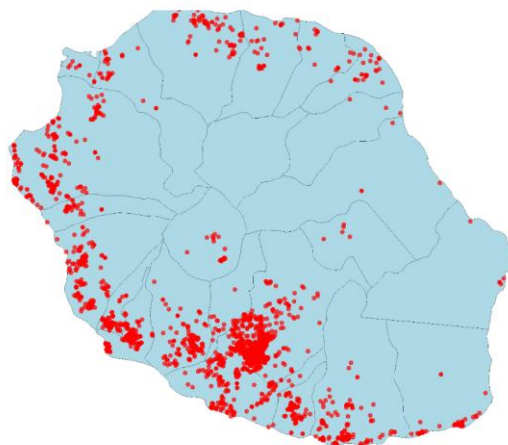


Figure 23. Répartition cartographiée des cas de chikungunya entre l'identification des premiers cas en 2024 et le 5 mars 2025

Source: données ARS La Réunion, données mises à jour le 05/03/2025
Exploitation: SpF Réunion

Au 10 mars, l'activité aux urgences est également en hausse : depuis le début de l'année, 91 passages pour syndrome dengue-like avaient été recensés, dont 53 pour la semaine 09 (contre 13 la semaine précédente). Parmi eux, 53 étaient spécifiquement codés « fièvre à chikungunya ».

Au 17 mars on compte 8 600 cas de chikungunya autochtones qui ont été signalés. Sur cette semaine, l'augmentation du nombre de cas se poursuit par rapport à la semaine précédente avec 2 888 cas signalés (hausse de 29% par rapport à la semaine précédente) (Figure 24).

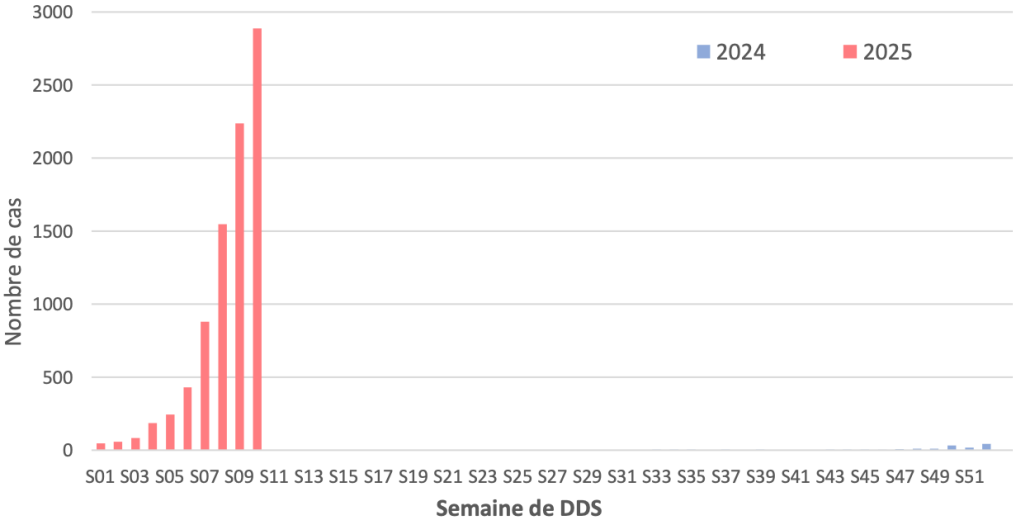


Figure 24. Courbe des cas confirmés de chikungunya par semaine de début des signes depuis l'identification des premiers cas, et jusqu'au 17 mars, La Réunion
 Source: données ARS La Réunion, données mises à jour le 18/03/2025
 Exploitation: SpF Réunion

Depuis la réémergence du chikungunya, ce sont les communes du sud qui sont les plus affectées avec 70% de l'ensemble des cas depuis 2024 (Figure 25) Cependant, au cours des dernières semaines, une augmentation de la circulation virale est notée également dans la plupart des communes de l'ouest, du nord et de l'est. La dispersion à l'échelle de l'île est à ce stade très importante.

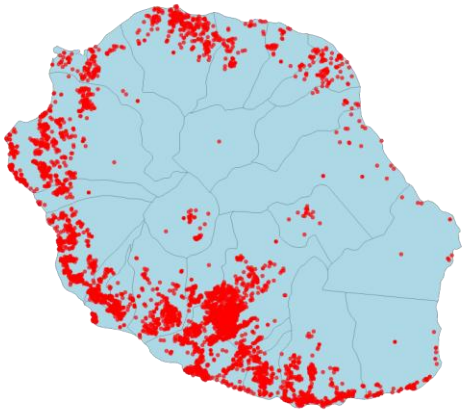


Figure 25. Répartition cartographiée des cas de chikungunya par lieux de domicile, La Réunion, S33/2024 et la S10/2025
 Source: données ARS La Réunion, données mises à jour le 18/03/2025
 Exploitation: SpF Réunion

L'activité aux urgences poursuit sa hausse : depuis le début de l'année, 169 passages pour motif « arboviroses » ont été recensés, dont 78 pour la semaine 10 (contre 53 la semaine précédente) (figure 26). Parmi eux, 77 étaient spécifiquement codés « fièvre à chikungunya ». La plupart de ces passages ont été rapportés au CHU sud (75%)

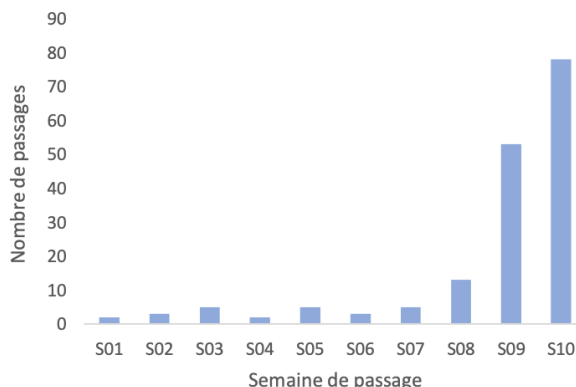


Figure 26. Evolution du nombre de passages aux urgences pour motif « arboviroses », La Réunion, S01/2025 à S10/2025

Source: réseau Oscour®, données mises à jour le 18/03/2025
Exploitation: SpF Réunion

Le nombre de cas hospitalisés pour plus de 24h pour chikungunya et signalés à Santé publique France au 18 mars est de 24.

Au 26 mars, l'augmentation du nombre de cas s'est poursuivie par rapport à la semaine précédente mais de façon plus modérée avec 4 156 cas signalés (figure 27). Ce ralentissement dans la progression du nombre de cas confirmés est potentiellement lié à l'arrêt de la confirmation biologique systématique chez chaque suspect particulièrement dans les zones où la maladie circule le plus.

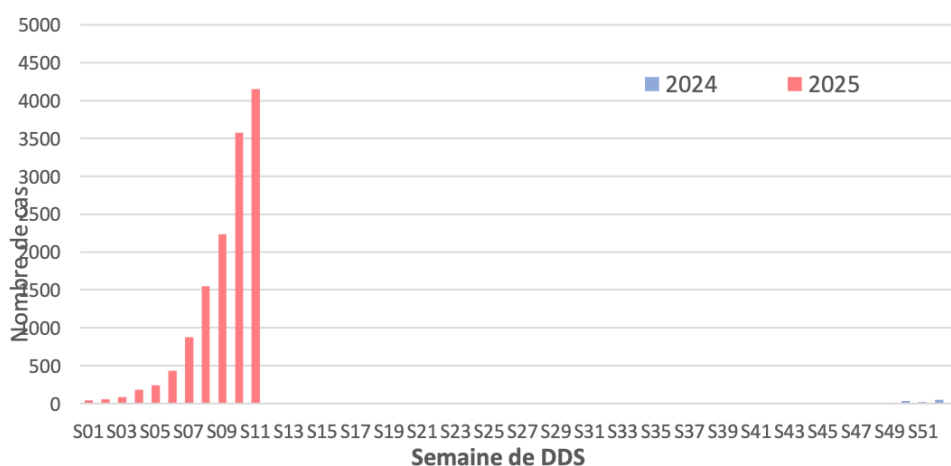


Figure 27. Courbe des cas confirmés de chikungunya par semaine de début des signes, La Réunion, S33/2024 à S11/2025

Source: données ARS La Réunion, données mises à jour le 25/03/2025
Exploitation: SpF Réunion

Le nombre de cas hospitalisés pour plus de 24h pour chikungunya est passé à 82 dont 72 pour lesquels le chikungunya était le motif d'admission (pour les 10 autres cas, le diagnostic a été confirmé au cours de l'hospitalisation).

Pour ces 72 cas, l'âge médian était de 73 ans avec un minimum à 0 jour de vie et un maximum à 95 ans. Plus de 60% d'entre eux (n=45) présentaient une ou plusieurs comorbidités comme une pathologie chronique préexistante.

Parmi les personnes non comorbides (27%) figurent de nombreuses femmes enceintes (n=11), hospitalisées pour suivi de chikungunya au cours de la grossesse ou des nourrissons de moins d'un an (n=13) hospitalisés pour suivi court (2 à 3 jours).

A cette période, 15 cas graves (c'est-à-dire ayant présenté au moins une défaillance d'organe) ont été signalés. Ce sont 8 adultes et 7 nouveau-nés.

Chez les adultes, sept présentaient une décompensation d'organe (respiratoire, cardiaque ou rénale) sur une pathologie chronique existante. Une encéphalite a également été signalée.

Parmi les nouveau-nés, 2 transmissions périnatales ont été rapportées dans un tableau clinique sévère nécessitant des soins intensifs. Parmi les cinq autres cas, des décompensations respiratoires étaient rapportées avec parfois choc septique associé.

Au 2 avril, une hospitalisation pour suivi de chikungunya au cours de la grossesse a été signalée chez 25 femmes enceintes et 17 nourrissons de moins de 6 mois ont été hospitalisés pour suivi court sans gravité associée (2 à 3 jours).

A cette date, 31 cas graves (c'est-à-dire ayant présenté au moins une défaillance d'organe) ont été signalés. Ce sont 17 adultes de plus de 65 ans et 14 nourrissons de moins de 2 mois (7 nouveaux cas signalés depuis le précédent bulletin).

Depuis le début de l'année, deux décès survenus chez des personnes de plus de 75 ans ont été classés comme directement liés au chikungunya.

Au 9 avril, le nombre de cas hospitalisés pour plus de 24h pour chikungunya et signalés à Santé publique France était de 189 dont 167 pour lesquels le chikungunya était le motif d'admission, soit 84% (pour les autres cas, le diagnostic a été confirmé au cours de l'hospitalisation).

Parmi ces cas, un quart (26%) d'entre eux avait moins de 6 mois et près de la moitié (46%) avait plus de 65 ans. Ce sont ces 2 populations qui représentent la majorité des cas hospitalisés pour chikungunya.

Les hospitalisations pour suivi de chikungunya en cours de grossesse sont passées à 33 chez les femmes enceintes et 28 chez les nourrissons de moins de 6 mois et ont été hospitalisés pour suivi court sans gravité associée.

Deux nouveaux cas graves ont été signalés sur la semaine du 9 avril.

Au 16 avril, en médecine de ville, d'après les données du Réseau de médecins sentinelles, on observe une légère diminution de l'activité pour chikungunya mais qui reste à des niveaux très élevés (18% de l'activité totale contre 20% en semaine 13).

Rapportés à l'échelle de l'île, on estime à plus de 19 600, le nombre de consultations pour des cas cliniquement compatibles avec le chikungunya cette semaine là (contre de 21 600 la semaine

précédente, soit une baisse de 10%). Cela représente près de 91 500 consultations depuis le début de l'année.

L'activité aux urgences marque une légère diminution en semaine 14 : depuis le début de l'année, 1092 passages pour motif « arboviroses » ont été recensés, dont 289 pour la semaine 14 (contre 310 en S13, soit une baisse de 7%).

Cette tendance est différente selon les centres hospitaliers :

- Diminution de 22% au CHU Sud représentant toujours la majorité des passages avec 148 passages en S14 (contre 190 en S13),
- Augmentation au CHU Nord avec 68 passages en S14 (contre 41 en S13) et représentant 24% de l'ensemble des passages,
- Stabilisation au CHOR et GHER avec respectivement 47 et 26 passages en S14.

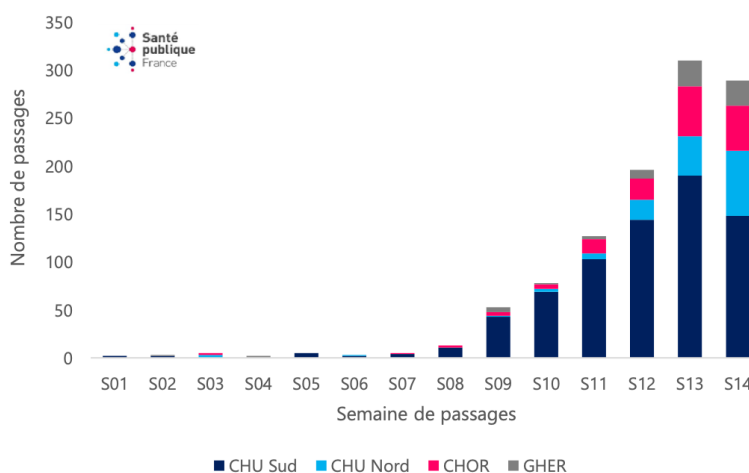


Figure 28. Nombre de passages aux urgences pour motif « arboviroses », par semaine et centre hospitalier, La Réunion, S01/2025 à S14/2025
 Source: réseau Oscour®, données mises à jour le 14/04/2025
 Exploitation: SpF Réunion

Depuis le début de l'année et jusqu'au 4 avril, 6 décès survenus entre les semaines 11 et 13 chez des personnes de plus 70 ans porteuses de comorbidités ont été classés comme liés au chikungunya (5 directement et 1 indirectement lié). Soit 4 nouveaux décès.

Au 7 mai, les cas graves (définis par la défaillance d'au moins un organe) touchent principalement les patients aux âges extrêmes (+ de 65 ans et les nourrissons de moins de 3 mois). A cette date, 66 cas graves ont été signalés. Il s'agissait de 36 adultes de plus de 65 ans et comorbides, 7 personnes de moins de 65 ans (dont 6 présentant des comorbidités) et 23 nourrissons de moins de 3 mois.

Depuis la semaine 13 et jusqu'à la semaine 17, 6 nouveaux décès ont été classés comme liés au chikungunya. Ces 12 décès sont survenus chez des personnes de plus 70 ans (min-max : 71-95 ans) porteuses de comorbidités (pathologies chroniques essentiellement). 34 autres décès sont

actuellement en cours d'investigation à la date du 14 mai 2025 (sujets âgés et comorbides) quant à l'imputabilité du chikungunya dont un décès néonatal. Ces décès sont susceptibles de ne pas apparaître dans le bilan final, si l'investigation conclut à une absence de lien avec le chikungunya et d'autres pourront être déclarés ultérieurement.

Au 14 mai, on enregistre une diminution de l'activité pour clinique évocatrice de chikungunya en médecine de ville depuis 2 semaines, dans un contexte de jour férié et de vacances scolaires (figure 29).

Ces données doivent être interprétées avec prudence en raison de jours fériés (1er et 8 mai) ayant pu modifier les habitudes de consultations en médecine de ville des patients comme des soignants. En semaine 19, l'activité du réseau de médecins sentinelle pour motif chikungunya diminuait depuis deux semaines. Elle est passée de 20% de l'activité totale en S17 à 14% en S18 puis à 10% en S19. Rapportée à l'échelle de l'île, on estime :

- A 8 000* le nombre de consultations en médecine de ville pour des cas cliniquement compatibles avec le chikungunya pour la semaine 19, soit une baisse de 44% par rapport aux 14 250 consultations estimées en S18.
- A près de 183 000 consultations depuis le début de l'année. Ces estimations reposent sur l'activité des médecins de ville contribuant au réseau des médecins sentinelles de l'île et sur les données de l'assurance maladie

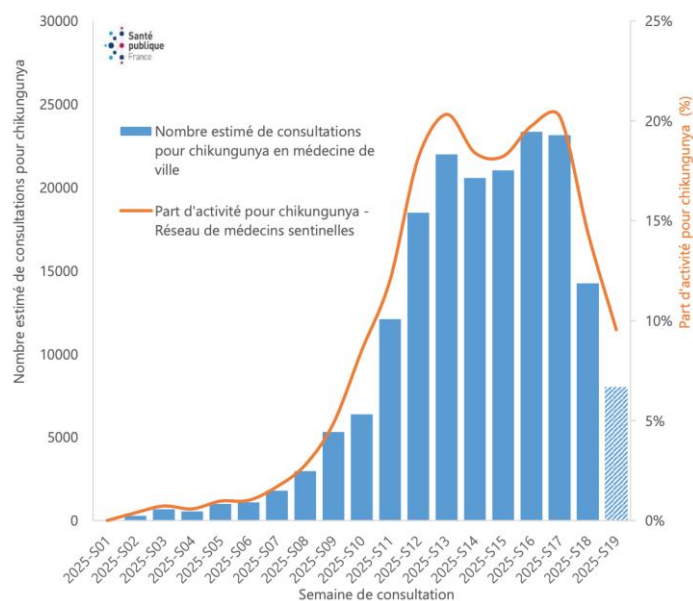


Figure 29. Distribution de la part d'activité et du nombre estimé de consultations pour des cas cliniquement évocateurs de chikungunya en médecine de ville, par semaine de consultation, La Réunion, S01 à S19/2025

Source: données ARS La Réunion, données mises à jour le 20/05/2025

Exploitation: SpF Réunion

Au 28 mai, La Réunion est en phase de décroissance épidémique depuis la S17. En semaine 21, la circulation du virus reste cependant présente et active sur toute l'île.

On estime à 193 000 le nombre de consultations en médecine de ville pour des cas de chikungunya depuis le début de l'année, avec une décroissance de l'activité de ville qui continue.

Pendant l'épidémie, plusieurs cas importés de La Réunion ont été identifiés dans différents territoires du monde: le 5 mars, un cas a été répertorié à Mayotte, le 10 mars, un cas à Wallis et Futuna, le 15 mars premier cas sur l'île Maurice, le 2 avril en Martinique, le 19 avril en Guadeloupe.

Après six semaines d'activité épidémique intense culminant en semaine 16, l'ensemble des indicateurs, en forte baisse depuis, continue de diminuer au 28 mai, confirmant que La Réunion est toujours en phase de décroissance épidémique. Bien qu'en forte diminution, la circulation du chikungunya sur l'île reste encore importante avec des disparités selon les secteurs géographiques. Enfin, concernant le risque que des cas contaminés à La Réunion et virémiques en hexagone donnent lieu à l'installation d'une chaîne de transmission autochtone du virus est toujours présent. Cependant à ce jour, aucun cas autochtone de chikungunya n'a encore été identifié en France hexagonale.

Source: Chikungunya à La Réunion. Bulletins hebdomadaires de Santé publique France accessibles à l'adresse: <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=chikungunya>

3. Quel risque pour la métropole?

L'épidémie précédente de 2005 de l'île de La Réunion avait été à l'origine de 266 000 cas estimés de chikungunya. Cette situation épidémiologique avait été à l'origine d'un nombre important de cas importés de chikungunya sur le territoire métropolitain par le biais des voyages entre l'île de La Réunion et le continent.

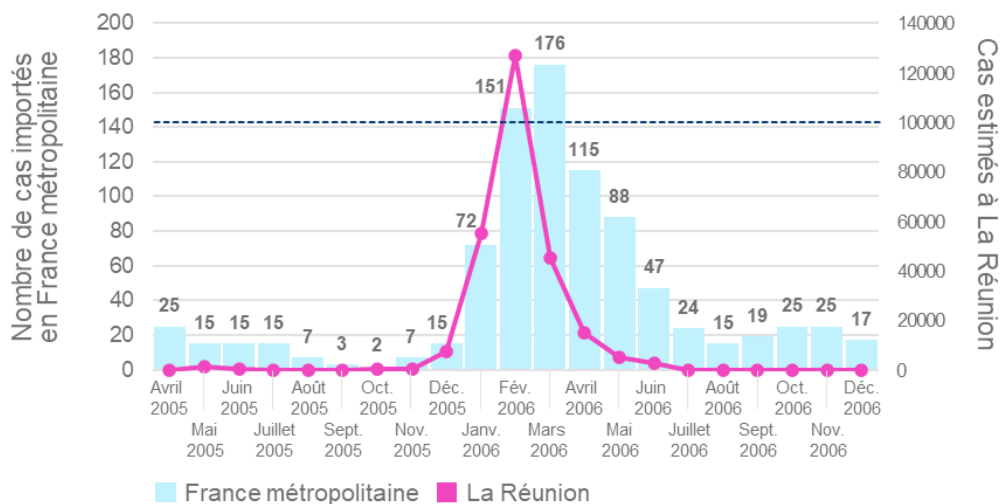


Figure 30: Cas de chikungunya à La Réunion et cas importés en France métropolitaine (avril 2005 – décembre 2006)

Source: Pialoux G, et al. Lancet Infect Dis. 2007;7:319-327

La dynamique d'importation des cas suivait très clairement la dynamique de l'épidémie parallèlement en cours sur l'île.

En 2024, on a estimé à 2 267 420 le nombre de voyages par an à destination des DOM/TOM français (163), et 690 000 voyages spécifiquement pour La Réunion (163). Les échanges entre La Réunion et la

métropole étant très nombreux, l'importation de cas via les voyageurs semble donc inévitable dans le contexte de l'épidémie de 2024-2025.

En France hexagonale, la période de mai à novembre est considérée comme la période d'activité du moustique tigre (*Aedes albopictus*) et donc comme la période la plus à risque de transmission locale du virus chikungunya. C'est aussi la période dite de surveillance renforcée des arboviroses (chikungunya, dengue, zika), coordonnée par Santé publique France, du 1^{er} mai au 30 novembre de chaque année.

A partir de début mai, les données consolidées des cas importés dans différentes régions de la France hexagonale sont publiées de façon hebdomadaire.

Début mai 2025, Santé publique France fait état de 728 cas de chikungunya importés en France hexagonale rétrospectivement du 1^{er} janvier 2025 au 30 avril 2025.

A ceux-ci s'ajoutent 225 cas importés identifiés sur la période du 1^{er} au 20 mai, 94% d'entre-eux venant de La Réunion. Entre le 20 et le 28 mai, 116 nouveaux cas de chikungunya importés en métropole ont été détectés.

Les autres cas importés revenant de séjour dans un des pays suivants : Maurice, Madagascar, Mayotte, Sri Lanka.

Ces données mettent en exergue le risque d'importation sur le territoire hexagonal par le biais des voyageurs, qu'ils soient en provenance de zones à risque faisant partie des territoires d'outre-mer français, ou d'ailleurs. En effet, le nombre de voyageurs français à destination de zones tropicales à risque de chikungunya à travers le monde s'élevait à 9 400 000 en 2024, et continue d'augmenter chaque année (163).

Au 28 mai, aucun cas autochtone n'est signalé en hexagone. Cependant, avec l'arrivée d'une météo propice à l'activité du moustique vecteur, la période actuelle en France hexagonale est considérée comme la période à risque de transmission locale. Aussi, le risque que des cas contaminés à La Réunion, ou ailleurs, donnent lieu à l'installation d'une chaîne de transmission autochtone du virus et donc à l'apparition de cas secondaires augmente, estime Santé publique France.

B. En 2025 une nouvelle arme, de nouveaux enjeux

1. Enjeu de protection de la population locale de La Réunion

A la différence de 2005, cette année un vaccin autorisé et commercialisé existe pour la prévention du chikungunya. IXCHIQ®, indiqué pour l'immunisation active contre le virus du chikungunya chez les sujets de 18 ans et plus depuis juin 2024, et à partir de 12 ans depuis 1^{er} avril 2025, est disponible en France depuis novembre 2024.

Dans le contexte de l'épidémie de La Réunion, la Direction Générale de la Santé a saisi la Haute Autorité de Santé le 20 décembre 2024 pour émettre un avis urgent sur la stratégie vaccinale à mettre en œuvre contre le chikungunya, avec le vaccin IXCHIQ® 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.

Au 13 janvier 2025, lorsque La Réunion est entrée en situation d'épidémie de chikungunya, le vaccin était en cours d'évaluation par la HAS pour émettre des recommandations quant à son utilisation.

A ce stade, la prévention reposait sur la lutte anti vectorielle et la protection personnelle anti vectorielle ; la vaccination pourrait compléter cette stratégie en fonction des recommandations de la HAS mais ne se substituera pas aux autres mesures de prévention et les complètera.

Le 5 mars 2025, la HAS a partagé son avis sur l'utilisation du vaccin IXCHIQ®: au terme de son évaluation, et dans le contexte de l'épidémie 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 date.

Pour son évaluation, la HAS a pris en compte les caractéristiques des épidémies passées, et en cours, la dynamique de transmission, les caractéristiques du vaccin, le nombre de doses disponibles et les caractéristiques des populations qui portaient le fardeau de CHIK lors de l'épidémie précédente, considérant l'impossibilité de décrire les cas en cours pour l'épidémie de 2024-2025.

Au moment de la rédaction de l'avis, La Réunion était en situation épidémique de chikungunya avec une comptabilisation de 1 773 cas autochtones depuis le 23 août 2024. L'impact sanitaire demeurait relativement faible, depuis le début de l'épidémie, avec treize hospitalisations de plus de 24h signalées (sans signe de sévérité) en 2025. Aux urgences, huit passages ont été spécifiquement codés « fièvre à chikungunya ». L'âge médian des cas est de 49 ans (allant de 2 à 95 ans) et le sexe ratio H/F de 0,81. Les groupes d'âge les plus concernés sont les 45 – 59 ans (27 % des cas), les 60 – 75 ans (22 %) et les 30 – 44 ans (20 %). Toutefois, en rapportant ces données à la population, le taux de déclaration le plus élevé est observé chez les 60 – 75 ans, avec 209 cas pour 100 000 habitants, suivis des 75 ans et plus avec 200 cas pour 100 000. À l'inverse, bien que les moins de 20 ans n'aient pas bénéficié d'une immunité naturelle issue de l'épidémie de 2005 – 2006, ils ne semblent pas particulièrement touchés, selon SpF.

La HAS a également pris en considération les données issues des épidémies passées. En 2005-2006, l'incidence des cas symptomatiques de chikungunya augmentait avec l'âge. Elle était 30 fois plus élevée chez les personnes âgées de 65 ans et plus, comparée à celle observée chez les sujets âgés de moins de 45 ans. Plus de la moitié des cas graves survenaient chez les 65 ans et plus, et plus d'un tiers sont décédés. L'incidence de la maladie symptomatique, des cas atypiques, des cas sévères et le taux de mortalité augmentait avec l'âge (164, 165).

150 agents de lutte anti vectorielle sont susceptibles de se rendre sur des lieux de circulation active, parmi ces agents, deux appartenant à la même équipe intervenue sur un foyer, ont été récemment infectés par le CHIKV (cas biologiquement confirmés). Cette contamination semble être liée à leur activité professionnelle, d'après une communication de l'ARS La Réunion (10 février 2025).

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

Concernant les données du vaccin, la HAS a retenu les données d'immunogénicité disponibles :

- Un seuil prédictif de protection fixé à un titre en anticorps neutralisants ≥ 150 mesuré par le test μ PRNT50 déterminé au cours d'une étude chez les primates non-humains et confirmé par une étude séro-épidémiologique chez l'être humain, dont la démarche a été acceptée par les autorités réglementaires (EMA, FDA) ;
- La séroconversion a été atteinte pour l'ensemble des personnes vaccinées, 14 jours après l'administration du vaccin IXCHIQ® dans l'essai de phase I ;
- La séro-réponse obtenue chez 98,9 % (IC 95 % [96,7 ; 99,8]) de l'ensemble des personnes vaccinées âgées de 18 ans et plus, avec des taux d'anticorps neutralisants supérieurs ou égaux au seuil prédictif de protection 28 jours après l'administration d'une dose unique de vaccin IXCHIQ® dans l'essai pivotale de phase III ;
- Un maintien du taux d'anticorps neutralisants au-dessus de seuil prédictif de protection jusqu'à deux ans après la vaccination avec des résultats comparables quelle que soit la strate d'âge.

La HAS a retenu les données de tolérance disponibles, d'une dose unique de vaccin, chez les personnes âgées de 18 ans et plus, montrant un profil de sécurité acceptable à ce jour.

- Le profil de tolérance a été jugé similaire entre les sujets âgés de 18 à 64 ans (3 652/ 4 115) et les sujets âgés de 65 ans et plus (463/4 115), dans l'essai pivotal VLA1553-301 ;
- Toutefois, dans deux essais cliniques, cinq fausses couches ont été déclarées mais considérées comme non liées au vaccin ;
- Deux EI graves (un épisode de myalgies résolutif en 30 jours mais ayant nécessité une hospitalisation de J4 à J9 chez un homme de 58 ans ; et un syndrome inapproprié de sécrétion d'hormone antidiurétique (SIADH)) ont été considérés comme imputables au vaccin ;
- Les manifestations de type « CHIK-Like » étaient estimées à 12,1 % chez les personnes vaccinées ;
- Par ailleurs la HAS a également pris en compte les données de pharmacovigilance, incluant un suivi européen des événements suivants : arthrite associée au vaccin, événements cardiovasculaires et sécurité d'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ;
- La virémie vaccinale n'était plus détectable 14 jours après la primo-vaccination.

La HAS a également pris en compte le recul encore limité sur l'utilisation du vaccin IXCHIQ[®], en particulier, l'absence de donnée sur les points suivants : efficacité clinique du vaccin IXCHIQ[®] ; co-administration du vaccin IXCHIQ[®] avec d'autres vaccins contre des arboviroses (fièvre jaune, dengue) ou avec d'autres vaccins recommandés ; durée de protection conférée par le vaccin ; éventuel phénomène de facilitation immune associé au vaccin.

Au terme de son évaluation, 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.

Les groupes de population à prioriser pour la vaccination, 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 anti vectorielle 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 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 « CHIKLike »), 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 (162).

Le positionnement de l'autorité, très attendu par les professionnels de l'île, a permis d'éclairer les praticiens pour les aider dans la gestion de l'épidémie. Une campagne de vaccination de la population devait alors se mettre en place, sur la base cet avis de la HAS. La question de l'accès à des doses gratuites pour la population s'est alors posée.

En temps normal, le remboursement des produits de santé passe par le système de la sécurité sociale, qui nécessite une évaluation du produit par différentes instances gouvernementales, visant à définir le prix du médicament, et ensuite son niveau de remboursement. Une fois les différentes étapes des

autorités passées, il y a une période de négociations avec le laboratoire qui peut rallonger le délai d'obtention du produit remboursable. Ce processus dure généralement plusieurs mois voire plusieurs années. De plus, pour être pris en charge par la sécurité sociale, un vaccin doit faire partie du calendrier vaccinal des vaccins obligatoires ou recommandés pour la population française. Un vaccin est rendu obligatoire lorsqu'il y a un risque pour l'ensemble de la population métropolitaine. Un vaccin contre le chikungunya n'entre donc pas dans cette catégorie pour le moment. Dans une situation de crise comme celle qui touche La Réunion en 2025, la voie du remboursement traditionnel n'était pas applicable, tant pour des notions de temps que de moyen de prise en charge. L'autre solution était donc de fonctionner avec un système de gestion de crise via l'achat de stock de la part des autorités, à destination d'une population bien définie.

Ainsi, l'Agence Régionale de Santé de La Réunion a initié la mise en place d'une campagne de vaccination de masse pour la population locale. C'est donc l'ARS de La Réunion qui a financé l'approvisionnement en vaccin pour la population recommandée, et le lundi 7 avril 2025 la campagne de vaccination a démarré en ciblant dans un premier temps la première sous-population de l'avis HAS: les personnes âgées de 65 ans et plus, avec comorbidités (162).

2. Enjeu de protection de la population des voyageurs français

Sur le territoire métropolitain, le vaccin a été initialement mis sur le marché dans le but de vacciner les français voyageurs qui se rendent en zones à risque de chikungunya. Cette prévention du voyageur passe majoritairement par les Centres de Vaccinations Internationales. La majorité de ces centres est rattachée à des hôpitaux. En tant qu'établissements publics, l'accès à de nouvelles thérapeutiques est autorisé dès lors que les produits ont reçu leur agrément aux collectivités. Ceci prend en général du temps, plusieurs mois puisqu'il arrive à la fin d'une cascade administrative. En effet, suite à une recommandation de la part de la HAS, le dossier du produit passe en Commission de Transparence, qui octroie un agrément aux collectivités, qui, une fois paru au Journal Officiel, ouvre la possibilité aux établissements publics de référencer le produit.

Pour IXCHIQ®, seuls les centres privés ne nécessitant pas d'agrément aux collectivités et les grossistes répartiteurs fournissant les pharmacies d'officine étaient donc en mesure de se procurer le vaccin suite à son lancement en novembre 2024.

Néanmoins, la saisine de la DGS entraînant une prise de position de la part de la HAS anticipée par l'actualité épidémiologique, la saisine a déclenché la cascade administrative. Après le 5 mars, la commission de transparence a pu évaluer IXCHIQ® et rendre un avis en termes de SMR et ASMR. Le 19 mars, l'avis est publié avec un SMR modéré et un ASMR IV (166). Le 10 avril, la spécialité pharmaceutique IXCHIQ® est inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Le référencement du produit par les CVI publics est alors possible.

Néanmoins, la prescription du produit est régie par les recommandations sanitaires aux voyageurs, rédigées par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) chaque année. En l'absence de recommandation voyageurs pour le chikungunya, IXCHIQ® a une place très limitée dans la consultation des professionnels de médecine des voyages. Et ce, bien que les territoires présentant une circulation active de chikungunya soient de plus en plus nombreux, et que les connexions entre l'hexagone et La Réunion présagent de nombreux voyages à risque d'exposition au virus dans le contexte épidémique.

Le HCSP ne peut proposer une recommandation voyageurs que lorsque la HAS a partagé son avis. Ainsi, dès l'avis paru, le groupe de travail du HCSP s'est emparé du sujet du chikungunya pour proposer une recommandation à la DGS. A ce jour, les recommandations voyageurs sur le chikungunya sont toujours

en attente de parution, mais les prises de position pour La Réunion ont permis une accélération importante des étapes d'accès au marché pour la population des voyageurs.

C. Mise en place de la campagne

1. *Point de vue laboratoire*

Suite à la parution de l'avis de la HAS, l'ARS s'est positionnée auprès du laboratoire pour financer les 40 000 doses disponibles à court terme de la part du laboratoire. Le laboratoire était en possession de 40 000 doses déjà produites et libérées pharmaceutiquement qui étaient donc disponibles à court terme, mais ces doses se trouvaient aux Etats-Unis. En effet, Valneva est un laboratoire franco-autrichien dont les sites de production sont basés en Europe, mais des filiales commerciales existent en dehors de l'Europe, notamment aux Etats-Unis, et c'est cette filiale qui était en possession d'une telle quantité de doses disponibles. Le laboratoire a alors mis en place le rapatriement de ces 40 000 doses, en lien avec les autorités de santé, notamment l'ANSM en France.

La première étape consistait en une demande à l'ANSM d'autorisation d'importation de ces doses avec packaging américain ; celle-ci a été faite directement par l'ARS de La Réunion, ce qui a été facilitant.

Un des requis pour l'importation était de prouver que les conditions de transport et de stockage des doses, c'est à dire entre 2 et 8 degrés Celsius, avaient bien été respectées depuis que les doses avaient quitté le sol européen, soit sur une période de 8 mois. Tous les certificats ont pu prouver les données nécessaires, l'ANSM a donc accordé l'autorisation d'importation sous quarantaine pour transport entre les Etats-Unis et le dépositaire du laboratoire.

Le transport devait être maintenu entre 2 et 8 degrés Celsius avec une ventilation active qui permet le maintien de la température pour assurer le transport retour des Etats-Unis vers l'Europe.

Les doses sont arrivées sur le territoire européen via le dépositaire Européen de Valneva qui est en Allemagne, puis revenues en France chez le dépositaire de la filiale France de l'entreprise, qui devait ensuite les envoyer à La Réunion.

L'ARS de La Réunion a mandaté les trois grossistes répartiteurs de l'île afin de commander les 40 000 doses et de profiter de leurs compétences logistiques pour les réceptionner et les stocker. La campagne de vaccination contre le chikungunya a concordé avec la campagne de vaccination de la grippe de l'hémisphère sud, ce qui a complexifié la tâche des grossistes répartiteurs qui disposent d'entrepôts frigorifiques de taille limitée. Il a donc été nécessaire de découper les commandes afin de cadencer les envois.

D'autre part, le flux classique d'envoi de doses est calibré pour des envois de 100 doses maximum à la fois. Ici, les grossistes ont passé des commandes de 4000 à 8000 doses à la fois. Pour les envois, ce sont des caisses isothermes de la marque Kalibox® avec système de frigorification passive qui contiennent 200 doses par caisse qui ont été utilisées. Ceci représentait un enjeu de préparation de commandes complexe avec la préparation de plusieurs caisses par commande, en chambre froide afin de respecter les conditions de stockage pendant la préparation des commandes. De plus, la taille des cartons standard de transport de vaccin ne correspond pas à la taille des Kalibox®, il a donc été nécessaire de déconditionner les vaccins pour les reconditionner sous Kalibox®. Des équipes de préparation de commande ont été mobilisées en week-end pour préparer les différentes vagues d'envoi et garantir les expéditions dans les temps.

Le laboratoire est responsable de la logistique des produits jusqu'à leur livraison au transitaire, qui lui charge les commandes dans l'avion. Chaque grossiste de l'île travaille avec un transitaire en hexagone qui est en charge de la coordination des envois de commandes avec compagnies aériennes. En effet, les échanges avec La Réunion ne se font que via des transits commerciaux, il n'existe pas de ligne dédiée aux échanges de marchandises. Ainsi, si un avion est plein, le commandant de bord a tout pouvoir pour décider quoi emmener, les vaccins ne sont pas sur la liste des marchandises prioritaires.

D'autre part, chaque caisse isotherme de transport des vaccins garantit un maintien de la température entre 2 et 8 degrés Celsius pendant 120h, soit 5 jours, entre la fermeture de la Kalibox® et son ouverture chez le client. Si une caisse reste à l'aéroport trop longtemps parce qu'elle est refusée à l'embarquement, alors une excursion de température peut arriver. Les sondes de température présentes dans chaque caisse permettent au moment de la réception par le grossiste de vérifier que les conditions de stockage ont respecté les requis pour garantir la qualité des doses de vaccin importées. Si les données de température montrent une excursion, après analyse par Valneva, il peut être nécessaire de détruire les doses qui ont pu être endommagées pendant le transport.

Un autre requis de l'ANSM pour l'utilisation de ces doses américaines en France, est d'adresser un courrier avec chaque boîte de vaccin destiné aux professionnels de santé en expliquant que les doses viennent des Etats-Unis, fournir la notice en français et donner le point de contact de suivi de la pharmacovigilance. Le vaccin est fourni sans aiguilles, l'ARS a donc commandé les aiguilles nécessaires, et ce sont les grossistes qui se sont chargés de la création d'un kit avec chaque boîte de vaccin, contenant le courrier et l'aiguille.

Afin de communiquer sur le bon usage du vaccin auprès des professionnels de l'île, Valneva a envoyé deux représentants la semaine précédant l'arrivée des premières doses sur l'île. Les praticiens des centres hospitaliers, les infirmiers de ville, les pharmaciens de ville ont été très réceptifs aux communications afin de se préparer au mieux à la mise en place de la campagne. En revanche, les médecins généralistes n'ont pas souhaité être en contact avec les représentants du laboratoire et n'ont donc pas pu bénéficier des échanges et informations sur le profil du produit.

2. Point de vue des systèmes de santé locaux, rôle du pharmacien dans la mise en place de la campagne

Sur l'île de La Réunion, l'ARS, autorité de santé locale sur le territoire, était donc en charge de la coordination et de la mise en place de la campagne de vaccination. Les premiers acteurs impliqués ont été les trois grossistes répartiteurs qui ont été mandatés par l'Agence pour passer les commandes de vaccin.

Pour la mise en place de la vaccination, il a été nécessaire d'étendre le nombre d'acteurs en capacités d'administrer le vaccin. En effet, ne faisant pas partie du calendrier de vaccination national, IXCHIQ® ne peut être prescrit et administré que par des médecins. Or, en période d'épidémie, les médecins généralistes de l'île étaient saturés par les consultations de diagnostic et de suivi de chikungunya. Afin de soulager le système de santé sur les actes d'administration, l'Ordre National des Pharmaciens et les syndicats professionnels ont été mobilisés afin d'obtenir une autorisation d'administration d'IXCHIQ® par les pharmaciens d'officine. Suite à la parution de l'arrêté du 1er avril 2025 relatif à l'organisation d'une campagne de vaccination contre le chikungunya à La Réunion, les pharmaciens de l'île ont été autorisés à administrer ce vaccin (167).

Conformément aux recommandations de la HAS, la campagne de vaccination est organisée au bénéfice des personnes considérées comme à risque de développer une forme grave :

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

Les pharmaciens peuvent administrer sur prescription ces vaccins, dès lors qu'ils respectent les conditions de formation définies à l'article R. 5125-33-8 du code de la santé publique, ou s'ils ont reçu une formation spécifique à l'administration de ces vaccins (168).

Le vaccin est alors délivré au patient en pharmacie de ville, sur présentation d'une prescription médicale portant la mention « procédure ARS » et de sa carte vitale.

La vaccination, en une seule injection, peut se faire, sur prescription médicale, auprès des professionnels de santé suivants :

- un médecin ou un infirmier ;
- un pharmacien d'officine, formé à l'administration des vaccins (169).

3. Lancement de la campagne 7 avril

Le 7 avril, les doses étant reçues, libérées, disponibles en pharmacies d'officine, la campagne de vaccination a pu être lancée. Dans un premier temps, l'ARS a souhaité prioriser la population ciblée au premier niveau de la recommandation de la HAS, c'est donc à destination des personnes âgées de 65 ans et plus, avec comorbidités, ainsi que les agents de la lutte anti vectorielle que les doses de vaccin ont été adressées. Les autorités se sont positionnées pour commander à nouveau des doses d'IXCHIQ® auprès du laboratoire, alors en mesure de fournir des doses provenant d'autres lots européens. Le 17 avril, l'ARS a étendu la vaccination à toutes les populations de la recommandation de l'ARS. Il est alors possible de bénéficier de la vaccination pour toute personne de l'île de plus de 18 ans avec comorbidités, et de plus de 65 ans avec ou sans comorbidités.

Le 22 avril, des doses ont été envoyées de La Réunion à Mayotte pour la mise en place d'une campagne de vaccination à destination de l'ensemble des populations mentionnées dans l'avis HAS.

D. Les risques associés à la mise en place d'une campagne de vaccination de masse

Le ministère chargé de la Santé et de l'Accès aux Soins a été informé le 23 avril par l'ANSM de la survenue de deux événements indésirables graves à la suite de la vaccination contre le chikungunya avec le vaccin IXCHIQ® à La Réunion, dont un décès, puis d'un troisième cas grave le 25 avril. Les trois événements indésirables graves confirmés sont survenus chez des personnes de plus de 80 ans présentant des comorbidités. Deux personnes ont présenté des symptômes similaires à ceux d'une forme grave de chikungunya quelques jours après la vaccination, dont l'une est décédée. La troisième est sortie d'hospitalisation. Compte tenu de la gravité de ces événements, la DGS a saisi en urgence le 24 avril la HAS pour réévaluer les indications de vaccination contre le chikungunya par le vaccin IXCHIQ®.

La HAS s'est prononcée le 25 avril en faveur d'une révision des cibles de la vaccination. Conformément à cet avis, les autorités sanitaires retirent de la cible vaccinale, sans délai, les personnes de 65 ans et plus présentant ou non des comorbidités. La vaccination reste ouverte pour les personnes âgées de 18 à 64 ans présentant des comorbidités.

La HAS considère nécessaire de réévaluer la balance bénéfices/risques du vaccin IXCHIQ® chez les sujets âgés de 65 ans et plus, 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 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. Dans ce contexte, les voyageurs de 65 ans et plus ne doivent pas non plus se faire vacciner avec le vaccin IXCHIQ® (170).

Le 7 mai, le comité de sécurité de l'European Medicines Agency (le PRAC) a entamé un examen du vaccin IXCHIQ® à la suite de rapports faisant état d'effets indésirables graves chez des personnes âgées. Bon nombre des personnes concernées souffraient également d'autres maladies et la cause exacte de ces effets indésirables ainsi que leur lien avec le vaccin n'ont pas encore été déterminés.

Jusqu'à présent, 17 effets indésirables graves, dont deux cas ayant entraîné la mort (un homme de 84 ans qui a développé une encéphalite après avoir reçu le vaccin, le second, celui d'un homme de 77

ans), ont été signalés dans le monde entier chez des personnes âgées de 62 à 89 ans ayant reçu le vaccin.

Étant donné que les études sur IXCHIQ® concernaient principalement des personnes âgées de moins de 65 ans et que la grande majorité des cas graves concernaient des personnes âgées de 65 ans et plus, le comité recommande temporairement de restreindre l'utilisation du vaccin. À titre de mesure temporaire pendant qu'un examen approfondi est en cours, IXCHIQ® ne doit pas être utilisé chez les adultes âgés de 65 ans et plus. La vaccination par IXCHIQ® peut se poursuivre chez les personnes âgées de moins de 65 ans, conformément aux recommandations officielles (171).

Cette décision au niveau européen a entraîné une modification du Résumé des Caractéristiques du Produit, avec une indication du vaccin de 12 à 64 ans et une contre-indication chez les sujets de plus de 65 ans (136).

Le 10 mai, l'ARS de La Réunion soutient que le deuxième décès n'est pas en lien avec le vaccin (172). Dans l'attente des conclusions des autorités, l'imputabilité des cas graves et du premier décès au vaccin n'est pas avérée. Les activités de promotion du vaccin sont suspendues en France et l'ANSM a demandé au laboratoire de communiquer sur la situation auprès de tous les prescripteurs et personnels administrant le vaccin en France.

Les annonces des autorités de santé ont sans surprise engendré un important ralentissement de la campagne vaccinale en générant de la crainte de la part du grand public, et la méfiance de certains prescripteurs.

E. Conclusion

La réémergence du virus du chikungunya sur le territoire de La Réunion a eu un impact très important sur l'accès du vaccin IXCHIQ® au marché. De nombreuses étapes ont pu être franchies rapidement, ce qui a montré la réactivité des autorités une fois la position de la HAS partagée. Néanmoins, comme le montre la dynamique de l'épidémie, la campagne a certainement démarré trop tard pour avoir un impact significatif sur la transmission sur l'île. Et ce alors que le laboratoire s'était rendu disponible pour échanger avec les autorités sur le sujet de la mise à disposition du vaccin à La Réunion depuis le mois de novembre 2024, mais il a fallu attendre début mars pour la parution de l'avis HAS.

Dans le cadre de la campagne de vaccination de La Réunion, les sujets qui ont été vaccinés correspondent à une population qui n'a pas été évaluée dans le cadre des études cliniques. En effet, les études de phase I et de phase III n'incluent que des sujets en bonne santé, ainsi les résultats de sécurité et d'immunogénicité obtenus dans la population de plus de 65 ans proviennent de sujets sans comorbidités. Il était donc difficile d'anticiper l'effet qu'aurait le vaccin sur cette population ciblée.

Ces effets indésirables et la suspension de la campagne pour une partie de la population ont malheureusement généré un sentiment de tromperie auprès de certains prescripteurs, et augmenté le niveau de scepticisme de la population locale face à la vaccination qui était déjà préexistant.

Beaucoup de choses ont été accélérées dans le contexte de cette épidémie car elle a eu lieu sur un territoire français. Cependant, de nombreuses zones dans le monde présentent une circulation encore plus importante de chikungunya. Par exemple au Brésil plus de 400 000 cas ont été confirmés en 2024 et plus de 100 000 depuis le début de 2025 (109).

Il est maintenant nécessaire que les recommandations de la part du HCSP paraissent, afin de donner aux prescripteurs la possibilité de proposer le vaccin aux voyageurs. Les experts de la médecine des

voyages estiment qu'en 2025 il n'est pas acceptable qu'un vaccin soit disponible pour une population localement exposée au virus mais ne le soit pas pour les voyageurs.

IV. Conclusion et ouverture

A ce jour, l'épidémie est en décroissance sur le territoire de La Réunion, néanmoins le risque se déplace vers l'hexagone qui entre dans une saison propice à la transmission locale par la présence des vecteurs. Il est difficile d'attribuer le ralentissement de la propagation du virus à la vaccination, les données de séroprévalence ne sont pas disponibles, tant par le virus sauvage que la souche vaccinale.

Néanmoins, lors de l'épidémie passée, une première vague avait eu lieu d'avril à décembre 2005 avec entre 100 et 350 cas par semaine. C'est en fin d'année que la deuxième vague, explosive, a commencé avec une reprise de l'augmentation et ensuite le pic de l'épidémie en janvier 2006 avec 47 000 cas par semaine, dans des proportions donc bien plus importantes que la première vague. La décroissance s'est ensuite étalée sur 6 mois.

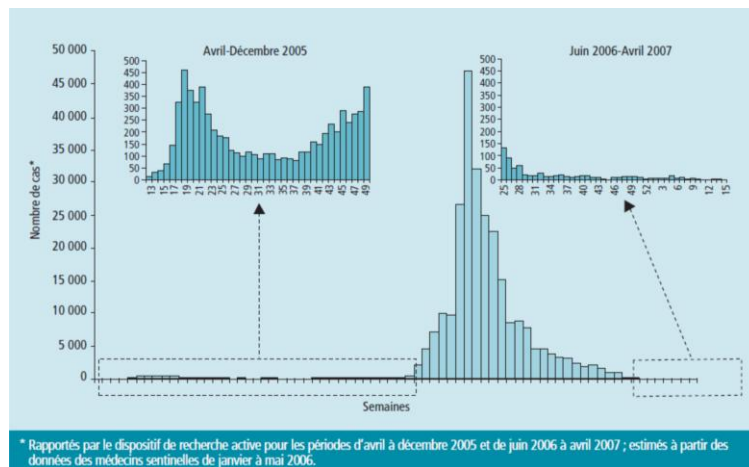


Figure 31: Courbe épidémique du chikungunya à La Réunion, en France, en 2005, 2006 et 2007 (173)

La question se pose de la cinétique à venir de l'épidémie de cette année à La Réunion, devons-nous nous attendre à une reprise des cas à la saison prochaine? La vaccination peut-elle avoir un impact sur cette cinétique?

Annexe 1: Caractéristiques de base de la phase I (VLA1553-101)

	Faible dose M12 re-vacc. (N=31) n (%)	Dose moyenne M12 re-vacc. (N=30) n (%)	Dose élevée (N=59) n (%)	Dose élevée M12 re-vacc. (N=24) n (%)	Dose élevée M6 re-vacc. (N=26) n (%)	Total (N=120) n (%)
Âge au moment du dépistage (années)						
Moyenne	32.8	32.3	32.5	31.5	34.5	32.5
Min / Max	21.0 / 43.0	21.0 / 45.0	19.0 / 45.0	19.0 / 45.0	22.0 / 45.0	19.0 / 45.0
IMC (kg/m²)						
Moyenne	26.2	25.1	26.0	25.4	26.4	25.8
Min / Max	20.8 / 29.4	19.0 / 29.9	20.1 / 29.8	20.6 / 29.5	20.1 / 29.7	19.0 / 29.9
Sexe [n (%)]						
Homme	28 (90.3)	23 (76.7)	55 (93.2)	23 (95.8)	23 (88.5)	106 (88.3)
Femme	3 (9.7)	7 (23.3)	4 (6.8)	1 (4.2)	3 (11.5)	14 (11.7)
Ethnie [n (%)]						
Hispanique ou latino	3 (9.7)	4 (13.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.8)	8 (6.7)
Non hispanique ou latino	28 (90.3)	26 (86.7)	58 (98.3)	24 (100)	25 (96.2)	112 (93.3)
Race [n (%)]						
Indien d'Amérique ou indigène de l'Alaska	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Asiatique	2 (6.5)	1 (3.3)	2 (3.4)	2 (8.3)	0 (0.0)	5 (4.2)
Noirs ou afro-américains	6 (19.4)	3 (10.0)	8 (13.6)	2 (8.3)	3 (11.5)	17 (14.2)
Blanc	22 (71.0)	26 (86.7)	48 (81.4)	20 (83.3)	23 (88.5)	96 (80.0)
Autres	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Abréviations : IMC : indice de masse corporelle ; ITT : intention de traiter ; M12 : mois 12 ; n : nombre de participants, les pourcentages sont basés sur les observations non manquantes (Total) ; M6 : mois 6 ; re-vaccination : re-vaccination. Faible dose = $3,2 \times 10^3$ DICT ₍₅₀₎ ; dose moyenne = $3,2 \times 10^4$ DICT ₅₀ ; forte dose = $3,2 \times 10^5$ DICT ₅₀ .						

Annexe 2: Caractéristiques de base de la phase III (VLA1553-301).

Caractéristique	IXCHIQ (N=3082)	Placebo (N=1033)	Total (population de sécurité : N=4115)
Âge (années)			
n	3082	1033	4115
Moyenne (SD)	45.1 (15.4)	45.0 (15.6)	45.0 (15.5)
Min, Max	18, 88	18, 94	18, 94
Groupe d'âge [n (%)]			
≥18 ans - 64 ans	2736 (88.8)	916 (88.7)	3652 (88.7)
≥65 ans	346 (11.2)	117 (11.3)	463 (11.3)
IMC (kg/m²)			
n	3078	1029	4107
Moyenne (SD)	30.5 (7.4)	30.0 (7.1)	30.4 (7.4)
Min, Max	14.1, 102.3	16.6, 63.1	14.1, 102.3
Sexe [n (%)]			
Femme	1682 (54.6)	569 (55.1)	2251 (54.7)
Homme	1400 (45.4)	464 (44.9)	1864 (45.3)
Race [n (%)]			
Indien d'Amérique ou indigène de l'Alaska	27 (0.9)	5 (0.5)	32 (0.8)
Asiatique	51 (1.7)	17 (1.6)	68 (1.7)
Noirs ou afro-américains	451 (14.6)	122 (11.8)	573 (13.9)
Natifs hawaïens ou autres insulaires du Pacifique	13 (0.4)	5 (0.5)	18 (0.4)
Blanc	2456 (79.7)	853 (82.6)	3309 (80.4)
Autres	84 (2.7)	31 (3.0)	115 (2.8)

Ethnie [n (%)]			
Hispanique ou latino	545 (17.7)	177 (17.1)	722 (17.5)
Non hispanique ou latino	2,498 (81.1)	840 (81.3)	3,338 (81.1)
Pas de rapport	34 (1.1)	14 (1.4)	48 (1.2)
Inconnu	5 (0.2)	2 (0.2)	7 (0.2)

Abréviations : IMC : indice de masse corporelle ; n : nombre de participants ; SD : écart-type.

Annexe 3: Caractéristiques de base de la phase III (VLA1553-302).

Caractéristiques	IXCHIQ LOT 1 (N=136)	IXCHIQ LOT 2 (N=137)	IXCHIQ LOT 3 (N=135)	Total (population de sécurité : N=408)
Âge (années)				
n	136	137	135	408
Moyenne (SD)	33.2 (7.03)	33.2 (7.78)	33.2 (7.43)	33.2 (7.40)
Min, Max	18, 45	18, 45	18, 45	18, 45
IMC (kg/m ²)				
n	136	137	135	408
Moyenne (SD)	29.4 (7.7)	29.6 (7.7)	29.1 (6.9)	29.4 (7.5)
Min, Max	17.5, 72.8	13.7, 61.8	14.0, 49.7	13.7, 72.8
Sexe [n (%)]				
Femme	75 (55.1)	76 (55.5)	72 (53.3)	223 (54.7)
Homme	61 (44.9)	61 (44.5)	63 (46.7)	185 (45.3)
Race [n (%)]				
Indien d'Amérique ou indigène de l'Alaska	4 (2.9)	1 (0.7)	0	5 (1.2)
Asiatique	6 (4.4)	5 (3.6)	7 (5.2)	18 (4.4)
Noirs ou afro-américains	21 (15.4)	22 (16.1)	19 (14.1)	62 (15.2)
Natifs hawaïens ou autres insulaires du Pacifique	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
Blanc	103 (75.7)	106 (77.4)	106 (78.5)	315 (77.2)
Autres	2 (1.5)	2 (1.5)	3 (2.2)	7 (1.7)
Ethnie [n (%)]				
Hispanique ou latino	19 (14.0)	17 (12.4)	19 (14.1)	55 (13.5)
Non hispanique ou latino	117 (86.0)	119 (86.9)	115 (85.2)	351 (86.0)

Inconnu	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.5)
---------	---	---------	---------	---------

Abréviations : IMC : indice de masse corporelle ; CRF : case report form ; n : nombre de participants ; SD : écart-type.

Annexe 4. Phase III (VLA1553-303) Caractéristiques de base

Caractéristiques	Total (N=363)	18-64 ans (N=310)	≥ 65 ans (N=53)
Âge (années), moyenne (fourchette)			
	47.7 (18-78)	44.1(18-64)	68.7 (65-78)
Sexe [n (%)]			
Femme	207 (57%)	177 (57.1%)	30 (56.6%)
Race [n (%)]*			
Blanc	280 (77.1%)	237 (76.5%)	43 (81.1%)
Noirs ou afro-américains	52 (14.3%)	44 (14.2%)	8 (15.1%)
Autres	20 (5.5%)	19 (6.1%)	1 (1.9%)
Ethnie [n (%)]*			
Non hispanique ou latino	314 (86.5%)	265 (85.5%)	49 (92.5%)
Abréviations : n : nombre de participants ; * : la race et l'ethnie les plus fréquentes sont présentées.			

Annexe 5: Phase III (VLA1553-321) Caractéristiques de base

Caractéristiques	VLA 1553 (N=502) n (%)	Placebo (N=252) n (%)	Total (N=754) n (%)
Âge (années)			
n	502	252	754
Moyenne (SD)	14.5 (1.70)	14.4 (1.66)	14.5 (1.68)
Min, Max	12, 17	12, 17	12, 17
IMC (kg/m²)			
n	502	252	754
Moyenne (SD)	21.63 (4.81)	21.78 (4.75)	21.68 (4.79)
Min, Max	13.86, 45.19	14.01, 44.44	13.86, 45.19
Sexe [n (%)]			
Femme	269 (53.6)	137 (54.4)	406 (53.8)
Homme	233 (46.4)	115 (45.6)	348 (46.2)
Race [n (%)]			
Indien d'Amérique ou indigène de l'Alaska	2 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.5)
Asiatique	2 (0.4)	0	2 (0.3)
Noirs ou afro-américains	66 (13.1)	31 (12.3)	97 (12.9)
Multiracial	120 (23.9)	72 (28.6)	192 (25.5)
Blanc	167 (33.3)	78 (31.0)	245 (32.5)
Autres	145 (28.9)	69 (27.4)	214 (28.4)
Ethnie [n (%)]			
Hispanique ou latino	358 (71.3)	172 (68.3)	530 (70.3)
Non hispanique ou latino	140 (27.9)	79 (31.3)	219 (29.0)
Disparu	4 (0.8)	1 (0.4)	5 (0.7)

Abréviations : IMC : indice de masse corporelle ; CRF : case report form ; n : nombre de participants ; SD : écart-type.

Références bibliographiques

1. Wahid B, et al. Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history. *Int J Infect Dis*. 2017;58:69-76
2. Thiberville SD, et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy *Antiviral Res*. 2013;99(3):345-370
3. Silva LA, Dermody TS. Chikungunya virus: Epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. Vol. 127, *Journal of Clinical Investigation*. 2017.
4. Thiboutot MM, Kannan S, Kawalekar OU, Shedlock DJ, Khan AS, Sarangan G, et al. Chikungunya: A Potentially Emerging Epidemic? *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2010 Apr 27;4(4):e623-. Disponible à l'adresse: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000623>
5. Lum FM, Teo TH, Lee WWL, Kam YW, Rénia L, Ng LFP. An Essential Role of Antibodies in the Control of Chikungunya Virus Infection. *The Journal of Immunology*. 2013;190(12).
6. Puntasecca CJ, King CH, Labeaud AD. Measuring the global burden of Chikungunya and Zika viruses: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3):1–18.
7. Mohan A, Kiran DHN, Manohar IC, Kumar DP. EPIDEMIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS, AND DIAGNOSIS OF CHIKUNGUNYA FEVER: LESSONS LEARNED FROM THE RE-EMERGING EPIDEMIC. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2010;55(1). Disponible à l'adresse: https://journals.lww.com/ijd/fulltext/2010/55010/epidemiology,_clinical_manifestations,_and.15.aspx
8. Gordon A, Gresh L, Ojeda S, Chowell G, Gonzalez K, Sanchez N, et al. Differences in Transmission and Disease Severity between 2 Successive Waves of Chikungunya. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(11):1768–74.
9. Simarmata D, Ng DCE, Kam YW, Lee B, Sum MSH, Her Z, et al. Early clearance of Chikungunya virus in children is associated with a strong innate immune response. *Sci Rep*. 2016;6(April):1–8.
10. Garg T, Sanke S, Ahmed R, Chander R, Basu S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like cutaneous presentation of chikungunya fever: A case series. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(3):392–6.
11. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses-an overview. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(7):420–9.
12. Beserra, Oliveira, Marques TMA, Dos Santos JR, Daher EDF, Leite RD, Girão ES, et al. Clinical and laboratory profiles of children with severe chikungunya infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52(May 2016):2017–20.
13. Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. Dengue and Chikungunya Infections in Children. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2019;86(3):287–95.
14. Tritsch SR, Encinales L, Pacheco N, Cadena A, Cure C, McMahon E, et al. Chronic Joint Pain 3 Years after Chikungunya Virus Infection Largely Characterized by Relapsing-remitting Symptoms. *J Rheumatol* [Internet]. 2020 Aug 1;47(8):1267. Disponible à l'adresse: <http://www.jrheum.org/content/47/8/1267.abstract>
15. Goyal M, Chauhan A, Goyal V, Jaiswal N, Singh S, Singh M. Recent development in the strategies projected for chikungunya vaccine in humans. Vol. 12, *Drug Design, Development and Therapy*. 2018.
16. 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).

17. Nitatpattana N, Kanjanopas K, Yoksan S, Satimai W, Vongba N, Langdatsuwan S, et al. Long-term persistence of Chikungunya virus neutralizing antibodies in human populations of North Eastern Thailand. *Virology*. 2014;11(1).
18. Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, et al. Chikungunya Infection: An Emerging Rheumatism Among Travelers Returned From Indian Ocean Islands. Report of 47 Cases. *Medicine* [Internet]. 2007;86(3). Disponible à l'adresse: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2007/05000/chikungunya_infection_an_emerging_rheumatism.1.aspx
19. World Health Organization (WHO). Chikungunya fact sheet.
20. Doran C, Gerstenbluth I, Duits A, Lourents N, Halabi Y, Burgerhof J, et al. The clinical manifestation and the influence of age and comorbidities on long-term chikungunya disease and health-related quality of life: a 60-month prospective cohort study in Curaçao. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):1–16.
21. Ritz N, Hufnagel M, Gérardin P. Chikungunya in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015;34(7):789–91.
22. Chikungunya - Chapter 4 - 2020 Yellow Book | Travelers 'Health | CDC [Internet]. [cited 2023 Mar 13]. Disponible à l'adresse: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/chikungunya>
23. Thiberville SD, Moyen N, Dupuis Maguiraga L, Nougairede A. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res*. 2013;99(3):345–70.
24. Paixão ES, Rodrigues LC, Costa M da CN, Itaparica M, Barreto F, Gérardin P, et al. Chikungunya chronic disease: A systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2018;112(7).
25. Silva et Dermody.
26. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1231–9.
27. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, Lenschow DJ, Merits A, Schnettler E, et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(4):e107–17.
28. Weaver SC, Charlier C, Vasilakis N, Lecuit M. Zika, Chikungunya, and Other Emerging Vector-Borne Viral Diseases. *Annu Rev Med*. 2018;69.
29. Queyriaux B, SF, GM, MR, TH, & BJP. Reflection and Reaction Clinical burden of chikungunya virus infection [Internet]. Disponible à l'adresse: <http://infection.thelancet.com>
30. Gordon A, Gresh L, Ojeda S, Chowell G, Gonzalez K, Sanchez N, et al. Differences in Transmission and Disease Severity between 2 Successive Waves of Chikungunya. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(11):1768–74.
31. da Cunha R V., Trinta KS. Chikungunya virus: Clinical aspects and treatment. Vol. 112, *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2017.
32. González-Sánchez JA, Ramírez-Arroyo GF. Chikungunya virus: History, geographic distribution, clinical picture, and treatment. Vol. 37, *Puerto Rico Health Sciences Journal*. 2018.
33. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya Fever: A Clinical and Virological Investigation of Outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1).
34. Simon F, Javelle E, Gasque P. Chikungunya Virus Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(1):93.

35. Tandale B v., Sathe PS, Arankalle VA, Wadia RS, Kulkarni R, Shah S v., et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *Journal of Clinical Virology*. 2009 Oct;46(2):145–9.
36. Alvarez MF, Bolívar-Mejía A, Rodríguez-Morales AJ, Ramirez-Vallejo E. Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya virus infection: A systematic review. *F1000Research* 2017 6:390 [Internet]. 2017 May 2 [cited 2022 Apr 5];6:390. Disponible à l'adresse: <https://f1000research.com/articles/6-390>
37. Mascarenhas M, Garasia S, Berthiaume P, Corrin T, Greig J, Ng V, et al. A scoping review of published literature on chikungunya virus. Vol. 13, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2018.
38. Perti T, Lucero-Obusan CA, Schirmer PL, Winters MA, Holodniy M. Chikungunya Fever Cases Identified in the Veterans Health Administration System, 2014. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):1–17.
39. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Aug 15 [cited 2022 Mar 23];47(4):469–75. Disponible à l'adresse: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18611153/>
40. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Autran B, Tolou H, Receveur MC, et al. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. *BMC Infect Dis*. 2009 Dec 10;9(1):1–7.
41. Amaral JK, Taylor PC, Schoen RT. Bone erosions and joint damage caused by chikungunya virus: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2024;57.
42. Paixão ES, Rodrigues LC, Costa M da CN, Itaparica M, Barreto F, Gérardin P, et al. Chikungunya chronic disease: A systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2018;112(7).
43. Barr KL, Vaidhyanathan V. Chikungunya in infants and children: Is pathogenesis increasing? Vol. 11, *Viruses*. 2019.
44. Vairo F, Haider N, Kock R, Ntoumi F, Ippolito G, Zumla A, et al. Chapter 8-Clinical Review for IDCNA Emerging and Re-Emerging Infectious Diseases Title: Chikungunya- Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, Management and Prevention Running Title: Chikungunya Institutional affiliations: a.
45. McEntire CRS, Song KW, McInnis RP, Rhee JY, Young M, Williams E, et al. Neurologic Manifestations of the World Health Organization's List of Pandemic and Epidemic Diseases. Vol. 12, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
46. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. *PLoS Med* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Apr 6];5(3):0413–23. Disponible à : </pmc/articles/PMC2267812/>
47. Pinzón-Redondo H, Paternina-Cacedo A, Barrios-Redondo K, Zarate-Vergara A, Tirado-Pérez I, Fortich R, et al. Risk factors for severity of chikungunya in children: A prospective assessment. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016;35(6):702–4.
48. Contopoulos-Ioannidis D, Newman-Lindsay S, Chow C, LaBeaud AD. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):1–20.
49. Robillard PY, Boumahni B, Gérardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I, et al. [Vertical maternal fetal transmission of the chikungunya virus. Ten cases among 84 pregnant women]. *Presse Med*. 2006 May;35(5 Pt 1):785–8.

50. Sharma PK, Kumar M, Aggarwal GK, Kumar V, Srivastava RD, Sahani A, et al. Severe manifestations of chikungunya fever in children, India, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(9):1737–9.
51. Elenga N, Folin M, Vandamme YM, Cuadro-Alvarez E, Long L, Njuieyon F, et al. Chikungunya Infection in Hospitalized Febrile Infants Younger Than 3 Months of Age. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(8):736–40.
52. Singh A, Jain R. Neurological manifestations of Chikungunya in children. *Indian Pediatr*. 2017;54(3):249.
53. Badawi A, Ryoo SG, Vasileva D, Yaghoubi S. Prevalence of chronic comorbidities in chikungunya: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;67.
54. Pinto JR, da Silva Junior GB, Mota RMS, Martins P, Santos AKT, de Moura DCN, et al. Clinical profile and factors associated with hospitalization during a Chikungunya epidemic in Ceará, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52.
55. Rama K, Roo AM de, Louwsma T, Hofstra HS, Amaral GSG do, Vondeling GT, et al. Clinical outcomes of chikungunya: A systematic literature review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2024 [Internet]; 18(6):e0012254. Disponible à l'adresse: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0012254>
56. Roongaraya P, Boonyasuppayakorn S. Chikungunya vaccines: An update in 2023. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2023;41(1):1–11.
57. Tandale B v., Sathe PS, Arankalle VA, Wadia RS, Kulkarni R, Shah S v., et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *Journal of Clinical Virology*. 2009 Oct;46(2):145–9.
58. Binoy J. Paul, Shajit Sadanand. Chikungunya Infection: A Re-emerging Epidemic. *Rheumatol Ther* [Internet]. 5. Disponible à l'adresse: <https://doi.org/10.6084/>
59. 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.
60. de Brito CAA, von Sohsten AKA, de Sá Leitão CC, de Brito R de CCM, de Azevedo Valadares LD, da Fonte CAM, et al. Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: A guideline. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(6):668–79.
61. Simon F, Ferraro J, Javelle E, Marimoutou C. Chikungunya infection: six years after, rheumatic morbidity and impaired quality of life persist! *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014;14(2):O21. Disponible à l'adresse: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-S2-O21>
62. Khongwichit S, Chansaenroj J, Chirathaworn C, Poovorawan Y. Chikungunya virus infection: molecular biology, clinical characteristics, and epidemiology in Asian countries. *J Biomed Sci* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Mar 17];28(1). Disponible à l'adresse: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34857000/>
63. White T, Mincham G, Montgomery BL, Jansen CC, Huang X, Williams CR, et al. Past and future epidemic potential of chikungunya virus in Australia. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Mar 17];15(11):e0009963. Disponible à l'adresse: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009963>
64. Göertz GP, Lingemann M, Geertsema C, Abma-Henkens MHC, Vogels CBF, Koenraadt CJM, et al. Conserved motifs in the hypervariable domain of chikungunya virus nsP3 required for transmission by *Aedes aegypti* mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Nov 1;12(11).

65. Springs R. Chikungunya Outbreaks-The Globalization of Vectorborne Diseases. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007; Disponible à l'adresse: www.nejm.org
66. Puntasecca CJ, King CH, Labeaud AD. Measuring the global burden of Chikungunya and Zika viruses: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021;15(3):1–18. Disponible à l'adresse: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0009055>
67. Chala B, Hamde F. Emerging and Re-emerging Vector-Borne Infectious Diseases and the Challenges for Control: A Review. Vol. 9, *Frontiers in Public Health*. Frontiers Media S.A.; 2021.
68. WHO. Chikungunya [Internet]. 2020. Disponible à l'adresse <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>
69. Mariconti M, Obadia T, Mousson L, Malacrida A, Gasperi G, Failloux AB, et al. Estimating the risk of arbovirus transmission in Southern Europe using vector competence data. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1).
70. Vega-Rúa A, Lourenço-De-Oliveira R, Mousson L, Vazeille M, Fuchs S, Yébakima A, et al. Chikungunya Virus Transmission Potential by Local Aedes Mosquitoes in the Americas and Europe. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 May 20;9(5).
71. CDC. Evidence of transmission within the last 5 years [Internet]. 2024. Disponible à l'adresse: https://www.cdc.gov/chikungunya/data-maps/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html
72. Sharp TM, Ryff KR, Alvarado L, Shieh WJ, Zaki SR, Margolis HS, et al. Surveillance for chikungunya and dengue during the first year of chikungunya virus circulation in puerto rico. In: *Journal of Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2016. p. S475–81.
73. Khan SU, Ogden NH, Fazil AA, Gachon PH, Dueymes GU, Greer AL, et al. Current and Projected Distributions of Aedes aegypti and Ae. albopictus in Canada and the U.S. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2020 May 1;128(5). Disponible à l'adresse: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/EHP5899>
74. Perkins TA, Metcalf CJE, Grenfell BT, Tatem AJ. Estimating drivers of autochthonous transmission of chikungunya virus in its invasion of the americas. *PLoS Curr*. 2015 Feb 10;7.
75. Johnson N, de Marco MF, Giovannini A, Ippoliti C, Danzetta ML, Svartz G, et al. Emerging mosquito-borne threats and the response from European and Eastern Mediterranean countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12).
76. Local transmission of chikungunya in Europe.
77. González-Sánchez JA, Ramírez-Arroyo GF. Chikungunya virus: History, geographic distribution, clinical picture, and treatment. Vol. 37, *Puerto Rico Health Sciences Journal*. 2018.
78. 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.
79. Warne B, Weld LH, Cramer JP, Field VK, Grobusch MP, Caumes E, et al. Travel-related infection in european travelers, EuroTravNet 2011. *J Travel Med*. 2014;21(4):248–54.
80. Renault P, Solet J, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(4):727–31.
81. Marimoutou C, Vivier E, Oliver M, Boutin JP, Simon F. Morbidity and impaired quality of life 30 months after chikungunya infection: comparative cohort of infected and uninfected French military policemen in Reunion Island. *Medicine* [Internet]. 2012 Jul

- [cited 2023 Jul 10];91(4):212–9. Disponible à l'adresse: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22732952/>
82. Torres JR, Falleiros-Arlant LH, Dueñas L, Pleitez-Navarrete J, Salgado DM, Castillo JB Del. Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;51:85–8.
 83. World Health Organization. Chikungunya. 2020.
 84. Mora-Salamanca AF, Porrás-Ramírez A, de la Hoz Restrepo FP. Estimating the burden of arboviral diseases in Colombia between 2013 and 2016. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;97:81–9.
 85. Powers AM. Vaccine and therapeutic options to control chikungunya virus. Vol. 31, *Clinical Microbiology Reviews*. 2018.
 86. US FDA. FDA Approves First Vaccine to Prevent Disease Caused by Chikungunya Virus. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-prevent-disease-caused-chikungunya-virus>. 2023 Nov 9;
 87. de Souza CG, da Costa JF, de Sousa Dantas D, de Abreu Freitas RP, Lopes JM, Okano AH. Evaluation of pain, functional capacity and kinesiophobia in women in the chronic stage of chikungunya virus infection: A cross-sectional study in northeastern Brazil. *Acta Trop*. 2019 Nov 1;199.
 88. Amaral JK, Bilsborrow JB, Schoen RT. Brief report: the disability of chronic chikungunya arthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 20;38(7):2011–4. Disponible à l'adresse: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30963336/>
 89. Martins MM, Prata-Barbosa A, Cunha AJLA da. Arboviral diseases in pediatrics. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(xx):2–11.
 90. Watson H, Tritsch SR, Encinales L, Cadena A, Cure C, Ramirez AP, et al. Stiffness, pain, and joint counts in chronic chikungunya disease: relevance to disability and quality of life. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020;39(5):1679–86. Disponible à l'adresse: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31916107/>
 91. Watson H, Nogueira-Hayd RL, Rodrigues-Moreno M, Naveca F, Calusi G, Suchowiecki K, et al. Tender and swollen joint counts are poorly associated with disability in chikungunya arthritis compared to rheumatoid arthritis. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1;11(1). Disponible à l'adresse: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34535727/>
 92. Benjamanukul S, Osiri M, Chansaenroj J, Chirathaworn C, Poovorawan Y. Rheumatic manifestations of Chikungunya virus infection: Prevalence, patterns, and enthesitis. *PLoS One* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Mar 8];16(4). Disponible à l'adresse: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33886579/>
 93. Powers AM. Vaccine and therapeutic options to control chikungunya virus. Vol. 31, *Clinical Microbiology Reviews*. 2018.
 94. Ayu SM, Lai LR, Chan YF, Hatim A, Hairi NN, Ayob A, et al. Seroprevalence survey of Chikungunya virus in Bagan Panchor, Malaysia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;83(6):1245–8.
 95. Couzigou B, Criquet-Hayot A, Javelle E, Tignac S, Mota E, Rigaud F, et al. Occurrence of Chronic Stage Chikungunya in the General Population of Martinique during the First 2014 Epidemic: A Prospective Epidemiological Study. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2018 ;99(1):182–90. Disponible à l'adresse: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848408/>
 96. Disability-adjusted life years (DALYs) [Internet]. Disponible à l'adresse: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158>

97. The institute for health metrics and evaluation. Disease, injury, and risk factsheets [Internet]. Disponible à l'adresse: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries/factsheets>
98. ECDC. Aedes Aegypti current distribution [Internet]. 2024. Disponible à l'adresse: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-aegypti-current-known-distribution-may-2024>
99. Cardona-Ospina JA, Diaz-Quijano FA, Rodríguez-Morales AJ. Burden of chikungunya in Latin American countries: estimates of disability-adjusted life-years (DALY) lost in the 2014 epidemic. *International journal of infectious diseases*. 2015;38:60–1.
100. Labeaud AD, Bashir F, King CH. Measuring the burden of arboviral diseases: the spectrum of morbidity and mortality from four prevalent infections. 2011; Disponible à l'adresse: www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
101. K Krishnamoorthy 1, K T Harichandrakumar, A Krishna Kumari LK das. Burden of Chikungunya in India: Estimates of disability adjusted life years (DALY) lost in 2006 epidemic. *J Vector Borne Dis* [Internet]. 2009;46(1):26–35. Disponible à l'adresse: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354519848%5Cnhttp://www.mrcindia.org/journal/issues/461026.pdf>
102. Ayu SM, Lai LR, Chan YF, Hatim A, Hairi NN, Ayob A, et al. Seroprevalence survey of Chikungunya virus in Bagan Panchor, Malaysia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010 Dec;83(6):1245–8.
103. Bhatia MS, Gautam P, Jhanjee A. Psychiatric morbidity in patients with Chikungunya fever: First report from India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* [Internet]. 2015;9(10):VC01–3. Disponible à l'adresse: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L606235841&from=export>
104. Chopra A, Anuradha V, Ghorpade R, Saluja M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2012 May;140(5):842–50. Disponible à l'adresse: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21767452/>
105. Chelluboina S, Robin S, Aswathyraj S, Arunkumar G. Persistence of antibody response in chikungunya. *Virusdisease* [Internet]. 2019;30(3):469–73. Disponible à l'adresse: <http://link.springer.com/10.1007/s13337-019-00534-5>
106. Tun YM, Charunwatthana P, Duangdee C, Satayarak J, Suthisawat S, Likhit O, et al. Virological, Serological and Clinical Analysis of Chikungunya Virus Infection in Thai Patients. *Viruses* [Internet]. 2022;14(8):1805. Disponible à l'adresse: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/8/1805>
107. Grivard P, Le Roux K, Laurent P, Fianu A, Perrau J, Gigan J, et al. Molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. *Pathologie Biologie* [Internet]. 2007;55(10):490–4. Disponible à l'adresse: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0369811407001174>
108. da Cunha R V., Trinta KS. Chikungunya virus: Clinical aspects and treatment. Vol. 112, *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2017.
109. CDC, PAHO. Preparedness and Response for Chikungunya Virus Introduction in the Americas. 2011;1–161.
110. NATIONAL GUIDELINE ON CLINICAL MANAGEMENT OF CHIKUNGUNYA FEVER. :1–23.
111. 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.

112. Merle H, Donnio A, Jean-Charles A, Guyomarch J, Hage R, Najjioullah F, et al. Ocular manifestations of emerging arboviruses: Dengue fever, Chikungunya, Zika virus, West Nile virus, and yellow fever. Vol. 41, *Journal Francais d’Ophtalmologie*. Elsevier Masson SAS; 2018. p. e235–43.
113. National Guideline for Clinical Management of Chikungunya - India.
114. NATIONAL GUIDELINE ON CLINICAL MANAGEMENT OF CHIKUNGUNYA FEVER. :1–23.
115. Wressnigg N, Hochreiter R, Zoihsel 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.
116. Hallengard D, Kakoulidou M, Lulla A, Kummerer BM, Johansson DX, Mutso M, et al. Novel Attenuated Chikungunya Vaccine Candidates Elicit Protective Immunity in C57BL/6 mice. *J Virol*. 2014 Mar;88(5):2858–66.
117. Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infectious Diseases*. 2007.
118. PAHO/WHO. Cases of CHIKV disease by Country or Territory; Cumulative Cases.
119. de Souza WM, Ribeiro GS, de Lima STS, de Jesus R, Moreira FRR, Whittaker C, et al. Chikungunya: a decade of burden in the Americas. Vol. 30, *Lancet Regional Health - Americas*. Elsevier Ltd; 2024.
120. Laurent P, Le Roux K, Grivard P, Bertil G, Naze F, Picard M, et al. Development of a sensitive real-time reverse transcriptase PCR assay with an internal control to detect and quantify chikungunya virus. *Clin Chem*. 2007 Aug;53(8):1408–14.
121. Tun YM, Charunwatthana P, Duangdee C, Satayarak J, Suthisawat S, Likhit O, et al. Virological, Serological and Clinical Analysis of Chikungunya Virus Infection in Thai Patients. *Viruses* [Internet]. 2022;14(8):1805. Disponible à l’adresse: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/8/1805>
122. Erin Staples J, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: An epidemiological review of a re-emerging infectious disease. Vol. 49, *Clinical Infectious Diseases*. 2009. p. 942–8.
123. Moro ML, Grilli E, Corvetta A, Silvi G, Angelini R, Mascella F, et al. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: A prognostic cohort study. *Journal of Infection*. 2012 Aug;65(2):165–72.
124. Pierro A, Rossini G, Gaibani P, Finarelli AC, Moro ML, Landini MP, et al. Persistence of anti-chikungunya virus-specific antibodies in a cohort of patients followed from the acute phase of infection after the 2007 outbreak in Italy. *New Microbes New Infect* [Internet]. 2015;7:23–5. Disponible à l’adresse: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297515000323>
125. Demanou M, Antonio-Nkondjio C, Ngapana E, Rousset D, Paupy C, Manuguerra JC, et al. Chikungunya outbreak in a rural area of Western Cameroon in 2006: A retrospective serological and entomological survey [Internet]. Vol. 3, *BMC Research Notes*. 2010. Disponible à l’adresse: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/3/128>
126. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Aug 15 [cited 2022 Mar 23];47(4):469–75. Disponible à l’adresse: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18611153/>
127. Guillot X, Ribera A, Gasque P. Chikungunya-Induced Arthritis in Reunion Island: A Long-Term Observational Follow-Up Study Showing Frequently Persistent Joint Symptoms, Some Cases of Persistent Chikungunya Immunoglobulin M Positivity, and No Anticyclic Citrullinated Peptide Seroconversion After 13 Years. *J Infect Dis* [Internet].

- 2020;222(10):1740–4. Disponible à l'adresse: <https://academic.oup.com/jid/article/222/10/1740/5840656>
128. Brouard C, Bernillon P, Quatresous I, Pillonel J, Assal A, De Valk H, et al. Estimated risk of Chikungunya viremic blood donation during an epidemic on Reunion Island in the Indian Ocean, 2005 to 2007. *Transfusion (Paris)*. 2008;48(7):1333–41.
 129. PAHO/WHO. Cases of CHIKV disease by Country or Territory; Cumulative Cases.
 130. ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/countriesterritories-reporting-chikungunya-cases-february-2023-and-january-2024>. Countries/territories reporting Chikungunya cases since February 2023 and as of January 2024.
 131. Boggild AK, Geduld J, Libman M, Yansouni CP, McCarthy AE, Hajek J, et al. Chikungunya in travellers returning to Canada: Surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2006 to 2015. *Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada [Internet]*. 2017 Sep 5;1(3):8–16. Disponible à l'adresse: <https://doi.org/10.3138/jammi.1.3.02>
 132. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A Single Mutation in Chikungunya Virus Affects Vector Specificity and Epidemic Potential. *PLoS Pathog [Internet]*. 2007 Dec 7;3(12):e201-. Disponible à l'adresse: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030201>
 133. Ryan SJ, Carlson CJ, Mordecai EA, Johnson LR. Global expansion and redistribution of Aedes-borne virus transmission risk with climate change. *PLoS Negl Trop Dis [Internet]*. 2019 Mar 1; 13(3). Disponible à l'adresse: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30921321/>
 134. World Health Organization (WHO). Guidelines for prevention & control of Chikungunya Fever [Internet]. South-East Asia: World Health Organization; 2009.
 135. Valneva. Approbation européenne. 2024. Valneva reçoit une autorisation de mise sur le marché en Europe pour le premier vaccin au monde contre le chikungunya, IXCHIQ®. Disponible à l'adresse: <https://valneva.com/press-release/valneva-receives-marketing-authorization-in-europe-for-the-worlds-first-chikungunya-vaccine-ixchiq/?lang=fr>
 136. CHMP. IXCHIQ RCP. Disponible à l'adresse: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ixchiq-epar-product-information_fr.pdf
 137. Puntasecca CJ, King CH, Labeaud AD. Measuring the global burden of Chikungunya and Zika viruses: A systematic review. Vol. 15, *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science; 2021.
 138. Furuya-Kanamori L, Liang S, Milinovich G, Soares Magalhaes RJ, Clements ACA, Hu W, et al. Co-distribution and co-infection of chikungunya and dengue viruses. *BMC Infect Dis*. 2016 Mar 3;16(1).
 139. Wressnigg N, et al. Single-shot live-attenuated chikungunya vaccine in healthy adults: a phase 1, randomised controlled trial *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1193-1203
 140. Schneider M, 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):2138-2147
 141. McMahan R, 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. *Journal of Travel Medicine*, March 2024, 1–8
 142. MacMahon R 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 *The Lancet Inf Dis*. Décembre 2024

143. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04838444) NCT04838444. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04838444>.
144. Buerger V, et al. Combined immunogenicity evaluation for a new single-dose live-attenuated chikungunya vaccine. *J Travel Med*. Oct 2024
145. Maurer G, Buerger V, Larcher-Senn J, Florian Erlsbacher DI, Dubischar K, Eder-Lingelbach S, et al. Pooled safety evaluation for a new single-shot live-attenuated chikungunya vaccine. *J Travel Med* 2024;taae133
146. Buerger V et al. Safety and immunogenicity of a live-attenuated chikungunya virus vaccine in endemic areas of Brazil: interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial in adolescents. *The Lancet* 2024; S1473-3099(24)00458-4
147. Roques P, et al. Effectiveness of CHIKV vaccine VLA1553 demonstrated by passive transfer of human sera. *JCI Insight*. 2022;7(14):e160173
148. Yoon I-K, et al. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(5): e0003764
149. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1231–9.
150. Sudarsanareddy L, Sarojamma V, Ramakrishna V. Genetic predisposition to chikungunya a blood group study in chikungunya affected families. *Virology*. 2009;6.
151. Badawi A, Ryoo SG, Vasileva D, Yaghoubi S. Prevalence of chronic comorbidities in chikungunya: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;67.
152. Castro MC, Wilson ME, Bloom DE. Disease and economic burdens of dengue. Vol. 17, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2017. p. e70–8.
153. ECDC. Surveillance threats and outbreaks. Août 2024; Disponible à l'adresse: <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/chikungunya-virus-disease/surveillance-threats-and-outbreaks/local>
154. ECDC. Chikungunya monthly [Internet]. 2024. Disponible à l'adresse: <https://www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly>
155. AfricaCDC. Chikungunya outbreaks [Internet]. 2024. Disponible à l'adresse: <https://africacdc.org/disease/chikungunya/>
156. 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.
157. 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>
158. Cire Antilles Guyane. Surveillance du chikungunya. Guyane. Bulletin périodique : semaines 2015-46 et 2015- 47. Fort-de-France: Cire Antilles Guyane; 2015. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/guyane/documents/bulletin-regional/2015/situation-epidemiologique-du-chikungunyaen-guyane.-point-au-27-novembre-2015>
159. 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>
160. Aubry M, Teissier A, Huart M, Merceron S, Vanhomwegen J, Mapotoeke M, et al. Seroprevalence of dengue and chikungunya virus antibodies, French Polynesia, 2014-2015. *Emerg Infect Dis* 2018;24(3):558- 61. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2403.171149>

161. 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>
162. Avis HAS - Utilisation du vaccin IXCHIQ dans le contexte épidémique de chikungunya dans les territoires de La Réunion et de Mayotte du 27 février 2025
163. Données IATA
164. Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(4):727-31. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2007.77.727>
165. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* 2009;137(4):534-41. <http://dx.doi.org/10.1017/s0950268808001167>
166. Avis sur les médicaments - IXCHIQ® - Adopté par la Commission de transparence le 19 mars 2025. Accessible à l'adresse: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21219_IXCHIQ_PIC_INS_AvisDef_CT21219.pdf
167. Arrêté du 1er avril 2025 relatif à l'organisation d'une campagne de vaccination contre le chikungunya à La Réunion. Accessible à l'adresse: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000051410033>
168. Chikungunya : les pharmaciens autorisés à vacciner à La Réunion. Disponible à l'adresse: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/chikungunya-les-pharmaciens-autorises-a-vacciner-a-la-reunion#:~:text=Suite%20%C3%A0%20la%20parution%20de,autoris%C3%A9s%20%C3%A0%20administrer%20ce%20vaccin>
169. Chikungunya : démarrage de la campagne de vaccination à La Réunion dès le 7 avril pour les personnes les plus à risque. Disponible à l'adresse: <https://www.lareunion.ars.sante.fr/chikungunya-demarrage-de-la-campagne-de-vaccination-la-reunion-des-le-7-avril-pour-les-personnes>
170. Les autorités sanitaires retirent les personnes de 65 ans et plus des cibles de la campagne de vaccination contre le chikungunya avec le vaccin IXCHIQ à La Réunion et à Mayotte. Disponible à l'adresse: <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/les-autorites-sanitaires-reirent-les-personnes-de-65-ans-et-plus-des-cibles-de>
171. EMA starts review of IxchIQ (live attenuated chikungunya vaccine) Publié le 7 mai 2025. Accessible à l'adresse: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-review-ixchIQ-live-attenuated-chikungunya-vaccine>
172. Chikungunya : pas de deuxième décès lié au vaccin IxchIQ à La Réunion, affirme l'ARS. Publié le 10 mai 2025. Accessible à l'adresse: <https://la1ere.franceinfo.fr/reunion/un-second-deces-du-au-vaccin-contre-le-chikungunya-a-la-reunion-le-lien-est-douteux-selon-l-ars-1585325.html>
173. <https://www.sentinelles971.com/compte-rendu-de-lepu-chikungunya/>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : RICHEZ
Prénom : Hélène

Titre de la thèse : Le chikungunya : quels sont les moyens de prévention dans le cadre d'une nouvelle épidémie à La Réunion ?

Mots-clés : Chikungunya, maladie, épidémiologie, prévention, vaccin, épidémie La Réunion, infectiologie, maladie vectorielle

Résumé :

Le chikungunya, une maladie virale transmise par des moustiques vecteurs, a déjà fait parler d'elle dans les années 2005, 2006, 2007 en France lors d'une épidémie de grande ampleur sur l'île de La Réunion. Maladie peu mortelle mais entraînant une morbidité importante, le chikungunya est responsables de douleurs articulaires et musculaires invalidantes pouvant durer des mois voire des années. Jusqu'à il y a peu, la prévention face à cette maladie passait uniquement par la protection personnelle antivectorielle et la lutte antivectorielle. Depuis juin 2024 IXCHIQ®, vaccin vivant atténué à dose unique, est autorisé au niveau Européenne pour la prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya chez les personnes âgées de 18 ans et plus ; son indication a été étendue à la population de 12 ans et plus en avril 2025. Ce vaccin est disponible en France depuis novembre 2024. En août 2024, les premiers cas d'une nouvelle épidémie ont été recensés sur le territoire de La Réunion, pour atteindre un pic en avril 2025. Les autorités se sont positionnées en mars pour recommander l'utilisation du vaccin pour la population locale, une campagne de vaccination de masse a ensuite été mise en place. Le laboratoire Valneva a été sollicité pour fournir les doses de vaccin. L'utilisation en vraie vie du vaccin, dans des conditions différentes de celles des études cliniques, a généré des réactions différentes et notamment des effets indésirables graves incluant des décès. Les autorités ont donc dû faire preuve de réactivité pour ajuster les conditions d'utilisation du vaccin. Dans l'attente des conclusions définitives sur le profil du vaccin, il reste disponible pour les sujets de 12 à 64 ans sur l'île de La Réunion et en métropole pour les voyageurs.

Membres du jury :

Président : ALIOUAT-DENIS Cécile-Marie (PhD, HDR), Maître de conférences en Parasitologie, Mycologie médicale et Biologie animale

Assesseur : DEMARET Julie, Docteure en Pharmacie, Maître de conférences, Praticien Hospitalier (PCU-PH) en immunologie au CHR de Lille

Membre extérieur : CROZET Romain, Docteur en Pharmacie, Key Account Manager Valneva