

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

IXCHIQ

Vaccin contre le chikungunya, vivant, atténué
Poudre pour solution pour injection intramusculaire
Pas moins de 3,0 log₁₀ TCID₅₀/0,5 mL

Agent d'immunisation actif

ATC code: J07BX07

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
1030 Vienne
Autriche

Date de l'autorisation initiale :
14 janvier 2026

Importé par :
Quality & Compliance Services Inc.
Mississauga
ON L5N 1V8

Fabriqué pour :
Valneva Canada Inc.
Kirkland
QC H9H 5B9

Numéro de contrôle de la soumission : 299444

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1. Indication, 1.1 pédiatrie	Décembre 2025, août 2025
2. Contre-indications	Décembre 2025
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	Décembre 2025
7. Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants et adolescents	Décembre 2025, août 2025

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉS RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE..... Error!
Bookmark not defined.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS SUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 DOSAGE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations sur le dosage.....	5
4.2 Dose recommandée et adaptation posologique	5
4.3 Reconstitution.....	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSE	7
6 FORMES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes	10

7.1.2	Allaitement.....	11
7.1.3	Pédiatrie.....	11
7.1.4	Gériatrie.....	11
8	RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	11
8.1	Aperçu des réactions indésirables.....	11
8.2	Réactions indésirables des essais cliniques.....	12
8.2.1	Réactions indésirables des essais cliniques - Pédiatrie.....	22
8.3	Réactions indésirables moins fréquentes des essais cliniques.....	22
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : Données hématologiques, de chimie clinique et autres données quantitatives.....	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	25
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	25
9.7	Interactions médicament et examens de laboratoire.....	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamie.....	26
10.3	Pharmacocinétique.....	26
11	STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	Error! Bookmark not defined.
12	INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....	Error! Bookmark not defined.
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	26
14	ESSAIS CLINIQUES.....	27
14.1	Conception de l'essai et données démographiques de l'étude.....	27
14.2	Résultats de l'étude.....	30
15	MICROBIOLOGIE.....	35
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE et pharmacologie.....	35
	RENSEIGNEMENTS SUR LES MÉDICAMENTS DU PATIENT.....	38

Partie i : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

IXCHIQ (vaccin vivant atténué contre le chikungunya) en poudre pour solution injectable intramusculaire est un vaccin vivant atténué, destiné à l'immunisation active des personnes âgées de 12 ans et plus pour la prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya (CHIKV), en tant qu'immunisation à dose unique.

Veuillez consulter le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) pour obtenir des conseils sur l'utilisation des vaccins liés aux voyages au Canada, y compris IXCHIQ.

1.1 Pédiatrie

L'innocuité et l'immunogénicité d'IXCHIQ n'ont pas été établies chez les personnes âgées de moins de 12 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les personnes âgées de moins de 12 ans.

1.2 Gériatrie

Les études cliniques sur l'IXCHIQ incluent des participants âgés de 65 ans et plus et leurs données contribuent à l'évaluation globale de la sécurité et de l'immunogénicité.

2 Contre-indications

IXCHIQ est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Les personnes présentant une immunodéficience ou une immunosuppression actuelle ou suspectée (p. ex., due à des affections malignes telles que les cancers hématologiques et les tumeurs solides, une chimiothérapie récente, une immunodéficience congénitale, un traitement immunosuppresseur prolongé pour des affections chroniques comme les maladies auto-immunes ou les greffes d'organes, ou une infection par le VIH mal contrôlée associée à un état d'immunodépression).
- Patients présentant une hypersensibilité à ce vaccin ou à l'un des ingrédients de la formulation ou des composants du contenant. Pour une liste complète, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent être informées d'éviter toute grossesse pendant le mois suivant la vaccination (voir également 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Les données disponibles après la mise en marché suggèrent que les personnes âgées de 65 ans et plus, médicalement fragiles et atteintes de multiples affections médicales chroniques, pourraient présenter un risque accru de réactions indésirables graves et potentiellement mortelles à la suite d'une vaccination récente avec IXCHIQ.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Pour injection intramusculaire uniquement.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Une dose unique d'IXCHIQ, soit 0,5 mL après reconstitution.

4.3 Reconstitution

Reconstituez la poudre lyophilisée IXCHIQ uniquement avec le diluant à base d'eau stérile fourni. Une aiguille (22-25G) d'une longueur appropriée d'au moins 40 mm (1 1/2 po) doit être utilisée pour la reconstitution du vaccin. Le vaccin reconstitué est une solution liquide claire, incolore ou légèrement jaunâtre [voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT]. Le vaccin reconstitué doit faire l'objet d'une inspection visuelle afin de détecter la présence de particules et d'une décoloration avant son administration. Si l'une de ces conditions est présente, n'administrez pas le vaccin. Suivez les descriptions des figures ci-dessous pour la préparation.

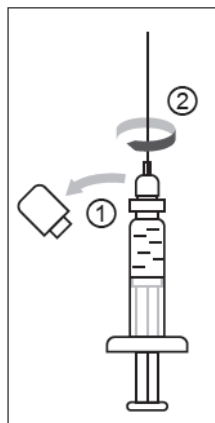
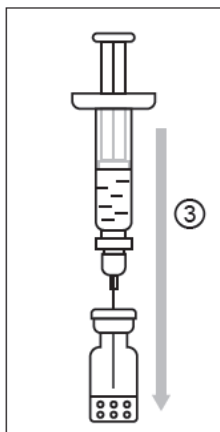
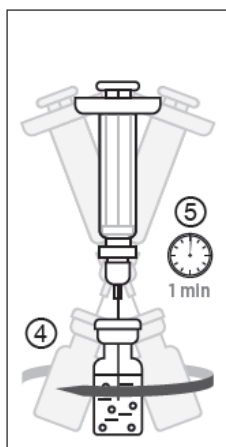


Figure 1

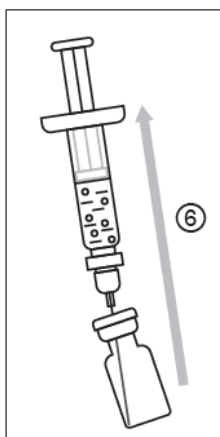
- Retirez le capuchon de la seringue de diluant à base d'eau stérile.
- Fixez une aiguille sur le cône Luer de la seringue.

**Figure 2**

3) Nettoyez le bouchon du flacon contenant la poudre lyophilisée. Transférez lentement la totalité du contenu de la seringue préremplie de diluant dans le flacon contenant la poudre lyophilisée.

**Figure 3**

- 4) Agitez doucement le flacon pour dissoudre l'IXCHIQ lyophilisé. Évitez de secouer fortement ou d'inverser le flacon.
- 5) Attendez au moins une minute pour permettre la reconstitution complète du vaccin.

**Figure 4**

- 6) Après reconstitution, inclinez légèrement le flacon pour prélever la totalité du contenu de l'IXCHIQ reconstitué dans la même seringue. Évitez d'inverser le flacon.

Il n'est pas nécessaire de changer d'aiguille entre le prélèvement du vaccin dans le flacon et son injection au patient, à moins que l'aiguille n'ait été endommagée ou contaminée.

Éliminez les objets tranchants et les aiguilles usagées conformément aux exigences locales.

4.4 Administration

Administrez immédiatement le vaccin IXCHIQ reconstitué par voie intramusculaire (i.m.) dans le muscle deltoïde. S'il n'est pas utilisé immédiatement, conservez le vaccin reconstitué à température ambiante et administrez-le dans les 30 minutes.

Jetez le vaccin s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes.

Tout produit inutilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

On pense que l'immunité qui suit l'infection par le virus du chikungunya confère une immunité à vie. La nécessité d'une dose de rappel après l'immunisation par le vaccin vivant atténué n'a pas été établie.

4.5 Dose oubliée

Non applicable.

5 Surdose

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec IXCHIQ. En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un éventuel traitement symptomatique sont recommandés.

Pour la prise en charge d'une suspicion de surdosage, contactez le centre antipoison de votre région.

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Afin d'assurer la traçabilité des vaccins dans le cadre de l'enregistrement des vaccinations des patients et de la surveillance de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de la dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, le nom de marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date de péremption.

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme/ teneur/Composition	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire	Poudre pour solution pour injection/ Chaque dose de vaccin de 0,5 mL contient au moins 3,0 log ₁₀ TCID ₅₀ de virus du chikungunya vivant atténué.	D-Sorbitol (0,5 % (w/w)), L-Méthionine (10 mM), chlorure de magnésium (5 mM), phosphate de potassium (5 mM), albumine humaine recombinante (rHA) (0,01 %), saccharose (5 % (w/w)), citrate trisodique di-hydraté (25 mM)

IXCHIQ se présente sous la forme d'un flacon à dose unique de poudre lyophilisée à reconstituer avec la seringue préremplie de diluant (eau stérile pour préparations injectables) fournie. Une dose unique correspond à un volume de 0,5 mL après reconstitution. Chaque dose de vaccin de 0,5 mL contient au moins 3,0 log₁₀ TCID₅₀ de virus du chikungunya vivant atténué.

Avant reconstitution, le vaccin lyophilisé se présente sous la forme d'une poudre homogène blanche à légèrement jaunâtre. Après reconstitution, la solution est claire, incolore ou légèrement jaune.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

IXCHIQ ne doit être administré que lorsqu'il existe un risque significatif de contracter une infection à chikungunya, et après une évaluation attentive des risques et des bénéfices potentiels (voir sections 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 14 ETUDES CLINIQUES).

Au cours de l'utilisation post-commercialisation, les effets indésirables graves après vaccination par IXCHIQ ont été le plus souvent signalés chez les personnes médicalement fragiles présentant des maladies chroniques avancées, chez les personnes âgées (c.-à-d. ≥65 ans, en particulier ≥75 ans), ainsi que chez celles présentant un risque élevé de souffrir d'une condition immunodéprimée non diagnostiquée (p. ex., cancer occulte ou immunosénescence).

Une réactogénicité sévère ou des réactions indésirables semblables à celles du chikungunya chez les personnes médicalement fragiles présentant des maladies chroniques peut entraîner une détérioration de l'état général, notamment malaise et perte d'appétit, aggravation de maladies préexistantes, état confusionnel, encéphalopathie ou encéphalite, pouvant conduire à des chutes, une hospitalisation et le décès. Les personnes vaccinées doivent être informées de consulter rapidement un médecin si elles présentent, après la vaccination, des symptômes suggérant une réactogénicité sévère ou des réactions indésirables graves semblables à celles du chikungunya.

Comme pour les autres vaccins, la vaccination avec IXCHIQ doit être reportée chez les personnes souffrant d'une maladie ou d'une infection fébrile aiguë et sévère.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, ou même avant, toute vaccination en tant que réponse vasovagale à l'injection de l'aiguille, dans le contexte d'une réaction liée à l'anxiété. Il est important que des procédures soient mises en place pour éviter les blessures dues à l'évanouissement.

La vaccination avec IXCHIQ peut ne pas protéger tous les individus. Il est recommandé de poursuivre les mesures de protection personnelle contre les piqûres de moustiques après la vaccination.

Réactions allergiques aiguës

Un traitement médical approprié et une surveillance doivent être disponibles pour gérer les réactions allergiques immédiates dans le cas où une réaction anaphylactique aiguë surviendrait après l'administration d'IXCHIQ.

Conduite et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets d'IXCHIQ sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Cependant, certains effets (p. ex., réactogénicité systémique sévère) mentionnés à la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES peuvent temporairement altérer cette capacité. Il convient de faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Hématologie

Comme pour les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, IXCHIQ doit être administré avec précaution aux personnes souffrant de thrombocytopénie ou de tout trouble de la coagulation, car des saignements peuvent survenir après une administration intramusculaire chez ces personnes.

Musculosquelettique

Arthrite à médiation immunitaire

Les données disponibles chez les adultes et les adolescents ayant des antécédents d'arthrite à médiation immunitaire ou cliniquement pertinente ne sont pas suffisantes pour déterminer la sécurité d'IXCHIQ, étant donné que cette condition était un critère d'exclusion pour la participation aux études cliniques.

Arthralgie prolongée de type chikungunya

Au cours de la période de post-commercialisation, des cas supplémentaires d'arthralgie prolongée de type chikungunya sont survenus après la vaccination par IXCHIQ, avec une durée allant de quelques semaines à plus de 5 mois; dans quelques cas, un suivi en rhumatologie a été nécessaire. Les personnes vaccinées doivent être informées de consulter sans délai un professionnel de la santé si elles présentent, après la vaccination, des symptômes évocateurs d'une arthralgie prolongée.

Neurologique

Encéphalite et encéphalopathie

Des cas d'encéphalite et d'encéphalopathie (y compris d'issue fatale) ont été rapportés au cours de l'utilisation après la mise en marché d'IXCHIQ chez des personnes âgées de 74 ans et plus présentant de multiples comorbidités. Les personnes vaccinées doivent être informées de consulter sans délai un professionnel de la santé si elles présentent, après la vaccination, des signes ou symptômes évocateurs d'un trouble neurologique.

Santé reproductive : Potentiel féminin et masculin

- **Fertilité**

La toxicologie de la reproduction et du développement d'IXCHIQ a fait l'objet d'une seule étude de

la toxicité pour le développement prénatal et postnatal chez des rats gravides, qui n'a pas mis en évidence de réactions indésirables significatives sur la fertilité des femelles (voir la section 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Aucune étude sur la fertilité masculine n'a été réalisée.

- **Risque tératogène**

La toxicologie de la reproduction et du développement d'IXCHIQ a fait l'objet d'une seule étude de la toxicité pour le développement prénatal et postnatal chez des rats gravides, qui n'a pas mis en évidence de réactions indésirables significatives lors de l'examen fœtal (voir la section 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Les femmes en âge de procréer doivent être informées d'éviter toute grossesse pendant le mois suivant la vaccination. Les données disponibles chez les femmes enceintes ne sont pas suffisantes pour déterminer la sécurité d'IXCHIQ en ce qui concerne la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement postnatal.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur IXCHIQ n'a été réalisée chez les femmes enceintes. Les données humaines disponibles issues des essais cliniques avec IXCHIQ sont insuffisantes pour établir la présence ou l'absence de risque associé au vaccin pendant la grossesse. Une étude de toxicité pour le développement a été réalisée chez des rats femelles, voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Risque maternel et/ou embryonnaire/fœtal associé à la maladie

Une transmission verticale du virus du chikungunya, de mères présentant une virémie au moment de l'accouchement vers leur nourrisson, a été rapportée et peut provoquer chez le nouveau-né une atteinte neurologique sévère, potentiellement mortelle.

Réactions indésirables fœtales/néonatales

La virémie vaccinale peut survenir 3 à 7 jours après la vaccination et disparaît 14 jours après la vaccination [voir 10.3 Pharmacocinétique]. Le potentiel de transmission du virus du vaccin de la mère à l'enfant n'est pas connu.

Exposition pendant la grossesse

Les femmes qui ont reçu IXCHIQ pendant leur grossesse sont invitées à signaler toute exposition ou toute réaction indésirable soupçonnée à Valneva Canada, ou à demander à leur professionnel de la santé de le faire, au 1-855-356-0831.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si IXCHIQ est excrété dans le lait maternel. Des précautions doivent être prises car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

Une étude de toxicité sur le développement réalisée chez le rat a montré la présence d'anticorps spécifiques de l'IXCHIQ dans le lait de rates vaccinées à partir du cinquième jour de lactation.

On ne dispose pas de données humaines permettant d'évaluer l'impact d'IXCHIQ sur la production de lait, sa présence dans le lait maternel ou ses effets sur l'enfant allaité. La virémie vaccinale peut survenir 3 à 14 jours après la vaccination et disparaît 14 jours après la vaccination [voir 10.3 Pharmacocinétique]. Le potentiel de transmission du virus du vaccin de la mère à l'enfant par le lait maternel n'est pas connu. À ce jour, aucun nourrisson n'a été trouvé infecté par le virus du chikungunya ou le virus vaccinal par le biais de l'allaitement. Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en compte, de même que le besoin clinique de la mère pour IXCHIQ et toute réaction indésirable potentielle d'IXCHIQ sur l'enfant allaité ou de l'affection maternelle sous-jacente.

7.1.3 Enfants et adolescents

La sécurité et l'immunogénicité d'IXCHIQ chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation d'IXCHIQ chez les personnes âgées de moins de 12 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur IXCHIQ incluent des participants âgés de 65 ans et plus et leurs données contribuent à l'évaluation globale de la sécurité et de l'immunogénicité (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 14 ETUDES CLINIQUES).

Les données disponibles après la mise en marché suggèrent que les personnes âgées de 65 ans et plus, médicalement fragiles et présentant plusieurs maladies chroniques, peuvent présenter un risque accru de réactions indésirables graves et potentiellement mortelles après une vaccination récente par IXCHIQ. Lors de l'utilisation post-commercialisation d'IXCHIQ, des cas graves de maladie de type chikungunya entraînant des hospitalisations et un décès ont été rapportés [voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation]. La décision de vacciner les personnes âgées de 65 ans et plus doit prendre en compte le rapport entre les risques et les bénéfices de la vaccination.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Adultes

Dans l'étude clinique VLA1553-301, la réaction sollicitée au site d'injection la plus fréquente chez les adultes était la sensibilité (10,6 %). Les réactions indésirables systémiques sollicitées les plus fréquentes dans les 10 premiers jours suivant la vaccination étaient les suivantes : céphalée (31,6 %), fatigue (28,5 %), myalgie/douleur musculaire (23,9 %), arthralgie (17,2 %) et fièvre (13,5 %).

Adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans

Adolescents séronégatifs au virus du chikungunya en début d'étude

Dans l'étude clinique VLA1553-321, les réactions au site d'injection les plus fréquentes chez les adolescents vaccinés avec IXCHIQ qui étaient séronégatifs au virus du chikungunya (CHIKV) en début d'étude étaient la sensibilité (21,6 %) et la douleur (18,6 %). Les réactions indésirables systémiques sollicitées les plus fréquentes dans les 10 premiers jours suivant la vaccination étaient les suivantes: céphalée (54,7 %), myalgie (28,7 %), fièvre (28,2 %), fatigue (24,8 %), nausée (17,4 %) et arthralgie (14,5 %).

Adolescents séropositifs pour le virus du chikungunya en début d'étude

La proportion de participants ayant présenté des événements indésirables systémiques sollicités était plus faible chez les participants séropositifs en début d'étude vaccinés avec IXCHIQ que chez les participants séronégatifs en début d'étude vaccinés avec IXCHIQ (44,7 % et 67,9 %, respectivement). Les réactions indésirables systémiques les plus fréquentes chez les participants séropositifs en début d'étude vaccinés avec IXCHIQ dans les 10 jours suivant la vaccination étaient les suivantes : céphalée (35,1 %), myalgie (19,1 %), fatigue (11,7 %), nausée (9,6%), arthralgie (6,4%) et fièvre (6,4%). La proportion de participants ayant présenté des événements indésirables locaux sollicités et non sollicités était similaire dans les groupes IXCHIQ, quel que soit le statut sérologique initial.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Les taux de réactions indésirables observées dans les essais cliniques peuvent donc ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables tirés des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux de réactions indésirables des médicaments dans le monde réel.

Adultes âgés de 18 ans et plus

Le profil de sécurité d'IXCHIQ a été évalué à partir de données générées de 3 études cliniques randomisées et multicentriques (VLA1553-301, VLA1553-302 et VLA1553-101), toutes menées en Amérique du Nord chez des participants adultes en bonne santé âgés de 18 ans et plus. L'étude VLA1553-101 a été réalisée avec une formulation antérieure et était un essai de phase I de soutien et d'augmentation de la dose d'IXCHIQ sur 120 participants. L'étude VLA1553-301 était l'essai pivot de phase III en double aveugle contrôlé par placebo sur 4 115 participants qui ont reçu IXCHIQ ou un placebo (solution saline tamponnée au phosphate ou PBS) en dose unique (voir section 14 Etudes cliniques). L'étude VLA1553-302 était un essai de phase III de soutien non contrôlé par placebo portant sur l'uniformité de trois lots d'IXCHIQ administrés en dose unique chez 408 participants.

Les données d'innocuité d'IXCHIQ décrites ici ont été recueillies auprès de 4 115 participants à l'essai clinique principal VLA1553-301, randomisés 3:1 pour recevoir IXCHIQ ou PBS (placebo). Au total, 3 082 adultes en bonne santé âgés de 18 à 88 ans ont reçu une dose (1×10^4 TCID₅₀) unique intramusculaire d'IXCHIQ et 1 033 ont reçu un placebo. Les participants ont fait l'objet d'un suivi de sécurité pendant 6 mois après la vaccination. Dans l'ensemble, 54,7 % des participants étaient des femmes. L'origine ethnique a été déclarée comme suit : 80,4 % de Blancs, 13,9 % de Noirs ou d'Afro-Américains, 1,7 %

d'Asiatiques, 0,8 % d'Indiens d'Amérique/autochtone d'Alaska, 0,4 % autochtone d'Hawaï/Pacifique et 2,8 % d'autres. Les groupes IXCHIQ et placebo étaient similaires sur le plan démographique.

Adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans

L'innocuité d'IXCHIQ chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans a été évaluée dans un essai clinique de phase III (VLA1553-321) mené au Brésil. Cet essai randomisé, à double-insu et contrôlé par placebo, a recruté 754 participants ayant reçu une dose (1×10^4 TCID₅₀) unique intramusculaire d'IXCHIQ (n=502) ou un placebo (PBS ; n=252), avec une période de suivi de 6 mois (voir section 14 Études cliniques). En début d'étude, 18,4 % des participants avaient des anticorps préexistants contre le CHIKV, tandis que 81,4 % n'avaient jamais été exposés au CHIKV. La randomisation a été stratifiée selon le statut sérologique en début d'étude vis-à-vis du CHIKV.

Dans les études cliniques VLA1553-301 et VLA1553-321, les réactions indésirables sollicitées au site d'injection et 8 réactions indésirables systémiques sollicitées (fièvre, nausée, vomissement, céphalée, fatigue, myalgie, arthralgie et éruption cutanée) ont été reportés dans les 10 premiers jours suivant la vaccination. Les réactions indésirables non sollicitées ont été enregistrées pendant la période après la vaccination, c'est à dire jusqu'au jour 180 et 365. Après le jour 180, seulement les effets indésirables d'intérêt particulier et les effets indésirables graves ont été recueillies dans un sous-groupe de participants [n = 348] après la vaccination dans les études VLA1553-301 et VLA1553-321, respectivement.

Réactions indésirables sollicitées

Adultes âgés de 18 ans et plus

Globalement, 1 553/3 082 (50,4 %) des patients ayant reçu IXCHIQ contre 279/1 033 (27,0 %) des patients ayant reçu le placebo ont présenté au moins une réaction indésirable systémique sollicitée (tableau 2). Les réactions indésirables systémiques les plus fréquentes chez les patients vaccinés avec IXCHIQ ont été les suivantes : céphalée (31,6 %), fatigue (28,5 %), myalgie (23,9 %), arthralgie (17,2%), et fièvre (13,5%) et parmi ces réactions indésirables, la plupart d'entre elles (valeur supérieure à 95 %) ont été d'intensité légères à modérées. Au total, 463/3 082 (15,0 %) des patients ayant reçu IXCHIQ contre 115 (11,1 %) des patients ayant reçu le placebo ont présenté au moins une réaction indésirable au site d'injection. La réaction indésirable la plus fréquente au site d'injection (valeur supérieure à 10 %) était la sensibilité (10,6 %). Le délai médian d'apparition des symptômes était le deuxième jour après la vaccination pour les effets indésirables au site d'injection (le premier jour étant le jour de la vaccination). Pour les effets indésirables systémiques, le délai médian d'apparition était de 5 jours après la vaccination, soit deux jours après le pic de virémie observé le 3e jour après la vaccination avec IXCHIQ chez les adultes dans l'étude de phase I (étude VLA1553-101) (voir 10.3 Pharmacocinétique). Les réactions indésirables locales et systémiques ont disparu avec une durée médiane de 2 jours.

Adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans :

Adolescents séronégatifs au virus du chikungunya en début d'étude

Au total, 277/408 (67,9 %) des patients séronégatifs en début d'étude ayant reçu l'IXCHIQ ont signalé au moins une réaction indésirable systémique sollicitée, contre 91/206 (44,2 %) des patients séronégatifs en début d'étude ayant reçu le placebo (tableau 2). Les réactions indésirables systémiques

sollicitées les plus fréquentes parmi les patients séronégatifs en début d'étude ayant reçu IXCHIQ étaient les suivantes : céphalée (54,7 %), myalgie (28,7 %), fièvre (28,2 %), fatigue (24,8 %), nausée (17,4%) et arthralgie (14,5%). La majorité des réactions indésirables systémiques sollicitées (> 94 %) étaient d'intensité légère à modérée.

175/408 (42,9 %) des patients séronégatifs en début d'étude ayant reçu IXCHIQ ont pris des analgésiques et 31/408 (7,6 %) ont pris des produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux au cours des 10 jours suivant la vaccination. Parmi les patients séronégatifs en début d'étude ayant reçu le placebo, 36/206 (17,5 %) ont utilisé des analgésiques et 9/206 (4,4 %) ont utilisé des produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux au cours des 10 jours suivant la vaccination.

Un patient ayant reçu IXCHIQ (0,2 %) a signalé une arthralgie légère sollicitée 7 jours après la vaccination, qui s'est résorbée après 13 jours. Au cours de la même période, cette personne a également souffert d'influenza, de céphalées, de myalgie et de douleurs oculaires, et a reçu des analgésiques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens pour contrôler les symptômes.

Des réactions indésirables au site d'injection ont été signalées chez 132/408 (32,4 %) des patients séronégatifs en début d'étude ayant reçu IXCHIQ et chez 54/206 (26,2 %) des patients séronégatifs en début d'étude ayant reçu le placebo. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes chez les patients séronégatifs en début d'étude ayant reçu IXCHIQ ont été la sensibilité (21,6 %) et la douleur (18,6 %). Les réactions indésirables sollicitées systémiques et locales ont disparu avec une durée médiane de 1 à 2 jours, selon le type de réaction indésirable.

Adolescents séropositifs pour le virus du chikungunya en début d'étude

La proportion de participants ayant présenté des réactions indésirables systémiques sollicitées était plus faible chez les participants séropositifs en début d'étude vaccinés avec IXCHIQ que chez les participants séronégatifs en début d'étude vaccinés avec IXCHIQ (42/94 participants [44,7 %] et 277/408 participants [67,9 %], respectivement, voir tableau 2). Les réactions indésirables systémiques sollicitées les plus fréquentes parmi les patients séropositifs en début d'étude ont été les suivantes : céphalée (35,1 %), myalgie (19,1 %), fatigue (11,7 %), nausée (9,6%), arthralgie (6,4%) et fièvre (6,4%). La majorité des réactions indésirables systémiques sollicitées (>97%) étaient d'intensité légère à modérée.

17/94 (18,1 %) des patients séropositifs en début d'étude ayant reçu IXCHIQ ont pris des analgésiques et 1/94 (1,1 %) ont pris des produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux au cours des 10 jours suivant la vaccination. Parmi les patients séropositifs en début d'étude ayant reçu le placebo, 3/45 (6,7 %) ont pris des analgésiques et aucun n'a pris d'anti-inflammatoires et d'antirhumatismaux au cours des 10 jours suivant la vaccination.

Un patient (1,1 %) séropositif en début d'étude ayant reçu IXCHIQ a signalé une récurrence d'arthralgie. Le premier épisode d'arthralgie a débuté au troisième jour après la vaccination, a duré 32 jours, était de gravité légère et s'est rétabli. Les autres effets indésirables survenus au moment de l'apparition de l'arthralgie comprenaient des céphalées sollicitées (jours 1 à 9), des nausées sollicitées (jours 2 à 8) et un prurit non sollicité et sans lien avec IXCHIQ (jours 3 à 18). Aucune fièvre n'a été signalée chez ce patient. Le deuxième épisode d'arthralgie non sollicitée a débuté 148 jours après la vaccination et a duré 247 jours. Cette réaction a été jugée sans lien avec la vaccination par IXCHIQ. Malgré la longue durée de cette arthralgie non sollicitée, cette réaction n'est pas considérée comme chronique, car elle n'est pas apparue pendant la phase aiguë et n'a pas montré de progression continue de symptômes aigus vers des symptômes chroniques (comme cela est observé lors d'une infection par le CHIKV de

type sauvage).

La proportion de participants ayant eu des réactions sollicitées au site d'injection était similaire dans les deux groupes de statut sérologique en début d'étude dans le bras ayant reçu l'IXCHIQ, avec 29,8 % chez les participants séropositifs en début d'étude et 32,4 % chez les participants séronégatifs en début d'étude.

Le tableau 2 ci-dessous présente les réactions indésirables systémiques ainsi que celles au site d'injection, sollicitées et rapportées par les participants à l'essai dans les 10 jours suivant la vaccination, via le journal.

Tableau 2 : Réactions indésirables systémiques et au site d'injection sollicitées dans les 10 jours suivant une vaccination unique (population de sécurité chez les adultes séronégatifs en début d'étude de l'étude VLA1553-301 et chez les adolescents séronégatifs et séropositives en début d'étude de l'étude VLA1553-321).

Catégorie de réaction indésirable	Étude VLA1553-301		Étude VLA1553-321 Séronégatifs en début d'étude		Étude VLA1553-321 Séropositifs en début d'étude.	
	IXCHIQ (N=3082) n (%)	Placebo (PBS) (N=1033) n (%)	IXCHIQ (N=408) n (%)	Placebo (PBS) (N=206) n (%)	IXCHIQ (N=94) n (%)	Placebo (PBS) (N=45) n (%)
Toute réaction indésirable sollicitée	1 634 (53,0)	332 (32,1)	303 (74,3)	105 (51,0)	50 (53.2)	17 (37.8)
Réactions indésirables systémiques sollicitées	1 553 (50,4)	279 (27,0)	277 (67,9)	91 (44,2)	42 (44.7)	15 (33.3)
Céphalée	973 (31,6)	152 (14,7)	223 (54,7)	76 (36,9)	33 (35.1)	10 (22.2)
Fatigue	879 (28,5)	131 (12,7)	101 (24,8)	19 (9,2)	11 (11.7)	5 (11.1)
Myalgie/Douleur musculaire	737 (23,9)	76 (7,4)	117 (28,7)	27 (13,1)	18 (19.1)	3 (6.7)
Arthralgie/Douleur articulaire	529 (17,2)	51 (4,9)	59 (14,5)	11 (5,3)	6 (6.4)	2 (4.4)
Fièvre (≥ 38 °C chez les adultes, ≥ 37,8 °C chez les adolescents)	415 (13,5)	9 (0,9)	115 (28,2)	5 (2,4)	6 (6.4)	4 (8.9)
Nausées	345 (11,2)	58 (5,6)	71 (17,4)	29 (14,1)	9 (9.6)	2 (4.4)
Éruptions cutanées	70 (2,3)	5 (0,5)	17 (4,2)	1 (0,5)	1 (1.1)	1 (2.2)

Catégorie de réaction indésirable	Étude VLA1553-301		Étude VLA1553-321 Séronégatifs en début d'étude		Étude VLA1553-321 Séropositifs en début d'étude.	
	IXCHIQ (N=3 082) n (%)	Placebo (PBS) (N=1 033) n (%)	IXCHIQ (N=408) n (%)	Placebo (PBS) (N=206) n (%)	IXCHIQ (N=94) n (%)	Placebo (PBS) (N=45) n (%)
Vomissements	59 (1,9)	10 (1,0)	12 (2,9)	9 (4,4)	1 (1.1)	0
Réactions indésirables sollicitées au site d'injection	463 (15,0)	115 (11,1)	132 (32,4)	54 (26,2)	28 (29.8)	7 (15.6)
Sensibilité	328 (10,6)	84 (8,1)	88 (21,6)	33 (16,0)	12 (12.8)	3 (6.7)
Douleurs	191 (6,2)	38 (3,7)	76 (18,6)	29 (14,1)	21(22.3)	4 (8.9)
Érythèmes/Rougeurs	46 (1,5)	15 (1,5)	10 (2,5)	3 (1,5)	1 (1.1)	0
Induration	44 (1,4)	8 (0,8)	17 (4,2)	9 (4,4)	4 (4.3)	2 (4.4)
Gonflements	21 (0,7)	8 (0,8)	7 (1,7)	7 (3,4)	0	0

Toutes les réactions indésirables sollicitées au site d'injection ont été classées d'intensité légères ou modérées, à l'exception d'une seule réaction indésirable sollicitée au site d'injection, à savoir une douleur (étude chez l'adulte), une induration (un adolescent séronégatif en début d'étude) et un érythème/une rougeur (un adolescent séronégatif en début d'étude) classés comme sévères dans le groupe IXCHIQ (voir section effets indésirables graves pour les détails).

Réactions indésirables semblables à celles du chikungunya

Les réactions indésirables semblables à celles du chikungunya, c'est-à-dire un ensemble de symptômes correspondant aux symptômes typiques d'une infection par le virus chikungunya de type sauvage, ont été définis comme une fièvre (≥ 38 °C dans l'étude VLA1553-301 ou $\geq 37,8$ °C dans l'étude VLA1553-321) et un ou plusieurs des symptômes suivants: arthralgie ou arthrite, myalgie, céphalée, douleurs dorsales (uniquement dans l'étude VLA1553-301), éruption cutanée ou certains symptômes cutanés, lymphadénopathie (uniquement dans l'étude VLA1553-301), ou certains symptômes neurologiques, cardiaques (uniquement dans l'étude VLA1553-301) ou oculaires apparus dans les 30 jours suivant la vaccination, indépendamment du fait si ces symptômes sont survenus simultanément ou non. Les réactions indésirables graves semblables au chikungunya comprenaient des symptômes empêchant toute activité quotidienne et/ou nécessitant une intervention médicale.

Adultes âgés de 18 ans et plus

Dans l'étude VLA1553-301, la survenue de réactions indésirables semblables à celles du chikungunya a été évaluée dans une analyse post-hoc où 361 (11,7 %) du groupe IXCHIQ (n=3 082) ont signalé des

réactions indésirables semblables à celles du chikungunya, dont 48 participants (1,6 %) ont signalé des réactions indésirables graves semblables à celles du chikungunya. Six (0,6 %) des participants du groupe ayant reçu le placebo (n=1 033) ont signalé des réactions indésirables semblables à celles du chikungunya, aucune n'étant grave.

Le délai médian d'apparition des réactions indésirables semblables à celles du chikungunya chez les receveurs d'IXCHIQ était de 3 jours (fourchette de 0 à 10 jours) après la vaccination. La durée médiane des réactions indésirables semblables à celles du chikungunya chez les receveurs d'IXCHIQ était de 4 jours (fourchette de 1 jour à au moins 6 mois) après la vaccination.

Vingt-deux patients ayant reçu IXCHIQ ont présenté des réactions indésirables prolongées semblables à celles du chikungunya d'une durée supérieure à 14 jours (durée médiane de 33 jours, fourchette de 15 jours à au moins 6 mois) et 15 patients ayant reçu IXCHIQ ont présenté des réactions indésirables semblables à celles du chikungunya d'une durée supérieure à 28 jours (durée médiane de 94 jours, fourchette de 29 jours à au moins 6 mois).

Une fatigue prolongée, des myalgies ou des céphalées (d'une durée supérieure à 14 jours) ont été signalés par 13 participants (dont neuf présentaient des symptômes durant plus de 28 jours).

Une arthralgie prolongée (durant plus de 14 jours) a été signalée par sept participants (cinq d'entre eux ont eu une arthralgie durant plus de 28 jours), comprenant un homme de 46 ans ayant signalé une arthralgie grave et des maux de dos s'étant prolongés pendant au moins 51 jours après la vaccination et une femme de 50 ans ayant signalé une polyarthralgie et un gonflement nodulaire des articulations des doigts et des pieds s'étant prolongés pendant au moins 6 mois après la vaccination.

De plus, une femme de 62 ans, sans fièvre documentée, a développé une polyarthrite intermittente touchant les doigts pendant plus de 8 mois, y compris l'apparition d'un doigt à ressaut nécessitant une intervention chirurgicale 4 à 5 mois après la vaccination.

Adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans

Adolescents séronégatifs au virus du chikungunya en début d'étude

Parmi les participants séronégatifs en début d'étude, 110 participants (27,0 %) du groupe IXCHIQ (n=408) ont signalé des réactions indésirables de type chikungunya, dont 17 participants (4,2 %) ont signalé des réactions indésirables sévères de type chikungunya. Huit (3,9 %) participants séronégatifs en début d'étude dans le groupe ayant reçu le placebo (n=206) ont signalé des réactions indésirables de type chikungunya, dont aucune n'était grave.

15 receveurs d'IXCHIQ (3,7%) et 3 receveurs de placebo (1,5%) ont présenté des réactions indésirables prolongées de type chikungunya durant plus de 14 jours (durée médiane de 23 jours, intervalle de 16 à 30 jours).

Des céphalées prolongées (durant plus de 14 jours) ont été signalées chez 2 adolescents séronégatifs en début d'étude (23 jours avec une intensité modérée et 29 jours avec une intensité légère, respectivement). Un seul symptôme prolongé de type chikungunya d'une durée de 28 jours ou plus a été signalé (légère céphalée d'une durée de 29 jours) chez un patient ayant reçu IXCHIQ.

Adolescents séropositifs pour le virus du chikungunya en début d'étude

La proportion de participants ayant présenté des réactions indésirables de type chikungunya était plus

faible chez les participants séropositifs en début d'étude que chez les participants séronégatifs en début d'étude vaccinés avec l'IXCHIQ (6/94 participants [6,4 %] et 110/408 participants [27,0 %], respectivement). Un (1,1 %) patient séropositif en début d'étude pour IXCHIQ a signalé une réaction indésirable grave de type chikungunya. Quatre (8,9 %) participants séropositifs en début d'étude dans le groupe ayant reçu le placebo ont signalé des réactions indésirables de type chikungunya, dont un (2,2 %) était grave.

Deux participants séropositifs en début d'étude (1 receveur d'IXCHIQ et 1 receveur de placebo) ont eu des réactions indésirables prolongées de type chikungunya pendant plus de 14 jours (15 et 19 jours, respectivement).

Aucun symptôme de type chikungunya d'une durée supérieure à 14 jours n'a été signalé parmi les participants séropositifs en début d'étude.

La fréquence des symptômes parmi les adultes et les adolescents ayant reçu IXCHIQ avec des réactions indésirables semblables à celles du chikungunya est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3. Fréquence des symptômes chez les participants présentant des réactions indésirables similaires à celles du chikungunya (chez les adultes de l'étude VLA1553-301 et chez les adolescents séronégatifs en début d'étude de l'étude VLA1553-321)

Symptôme semblable aux symptômes du chikungunya	Étude VLA1553-301	Étude VLA1553-321
	IXCHIQ (N=361) n (%)	IXCHIQ (N=110) n (%)
Pyrexie (tous types)	361 (100)	110 (100)
Céphalée (tous types)	280 (77,6)	96 (87,3)
Fatigue (tous types)	264 (73,1)	51 (46,4)
Myalgie (tous types)	215 (59,6)	62 (56,4)
Arthralgie (tous types)	159 (44,0)	33 (30,0)
Frissons (tous types)	29 (8,0)	4 (3,6)
Éruption cutanée (tous types)	22 (6,1)	11 (10,0)
Maux de dos (tous types)	13 (3,6)	Aucun signalement
Lymphadénopathie (tous types)	9 (2,5)	Aucun signalement
Vertiges (tous types)	6 (1,7)	Aucun signalement
Douleur (tous types)	4 (1,1)	Aucun signalement
Paresthésie (tous types)	3 (0,8)	1 (0,9)
Hyperhidrose (tous types)	2 (0,6)	Aucun signalement
Œdème périphérique (tous types)	2 (0,6)	Aucun signalement

Asthénie (tous types)	1 (0,3)	Aucun signalement
Ataxie (tous types)	1 (0,3)	Aucun signalement
Fibrillation auriculaire (tous types)	1 (0,3)	Aucun signalement
Malaise (tous types)	1 (0,3)	Aucun signalement
Hypoesthésie (tous types)	1 (0,3)	Aucun signalement
Maladie pseudo-grippale (tous types)	1 (0,3)	Aucun signalement
Neuropathie périphérique (tous types)	1 (0,3)	Aucun signalement
Éruption érythémateuse (tous types)	1 (0,3)	Aucun signalement
Syncope (tous types)	1 (0,3)	Aucun signalement
Dermatite des mains (tous types)	Aucun signalement	1 (0,9)
Éruption maculo-papulaire (tous types)	Aucun signalement	1 (0,9)

N=nombre de participants avec des réactions indésirables semblables à celles du chikungunya; n=nombre de participants avec un symptôme de type chikungunya.

Événements indésirables non sollicités

Adultes âgés de 18 ans et plus

Dans l'étude VLA1553-301, des événements indésirables non sollicités survenus dans les 28 jours suivant la vaccination ont été signalés chez 21,8 % des 3 082 participants ayant reçu IXCHIQ, contre 13,3 % des 1 033 participants ayant reçu le placebo. Dans l'ensemble, la plupart des événements indésirables non sollicités ont été classés comme légers ou modérés. Dix-huit participants (0,6 %) dans le groupe IXCHIQ et six (0,6 %) dans le groupe ayant reçu le placebo ont présenté au moins un événement indésirable non sollicité classé comme grave. Les événements indésirables non sollicités ont été significativement plus souvent considérés comme liés à la vaccination dans le groupe IXCHIQ (9,2 % des participants) que dans le groupe ayant reçu le placebo (3,7 % des participants).

Adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans

Dans l'étude VLA1553-321, la proportion de participants ayant présenté des événements indésirables non sollicités dans les 28 jours suivant la vaccination était similaire chez les receveurs d'IXCHIQ, quel que soit leur statut sérologique.

Adolescents séronégatifs au virus du chikungunya en début d'étude

Des événements indésirables non sollicités survenus dans les 28 jours suivant la vaccination ont été signalés chez 39,5 % des 408 participants séronégatifs en début d'étude recevant l'IXCHIQ et chez 31,1

% des 206 participants séronégatifs en début d'étude recevant le placebo. Dans l'ensemble, la plupart des événements indésirables non sollicités ont été classés comme légers ou modérés. Cinq participants séronégatifs en début d'étude (1,2 %) ayant reçu l'IXCHIQ et aucun (0 %) dans le groupe ayant reçu le placebo ont présenté au moins un événement indésirable non sollicité classé comme grave. Les événements indésirables non sollicités ont été significativement plus souvent considérés comme liés à la vaccination dans le groupe ayant reçu l'IXCHIQ (9,6 % des participants séronégatifs en début d'étude) que dans le groupe ayant reçu le placebo (0,5 % des participants séronégatifs en début d'étude).

Adolescents séropositifs pour le virus du chikungunya en début d'étude

Des événements indésirables non sollicités survenus dans les 28 jours suivant la vaccination ont été signalés chez 38,3 % des 94 participants séropositifs en début d'étude recevant l'IXCHIQ et chez 37,8 % des 45 participants séropositifs en début d'étude recevant le placebo. Dans l'ensemble, la plupart des événements indésirables non sollicités ont été classés comme légers ou modérés. Cinq participants séropositifs en début d'étude (5,3 %) ayant reçu l'IXCHIQ et trois participants séropositifs en début d'étude (6,7 %) dans le groupe ayant reçu le placebo ont présenté au moins un événement indésirable non sollicité classé comme grave. Les événements indésirables non sollicités considérés comme liés à la vaccination sont survenus à des taux similaires dans le groupe ayant reçu l'IXCHIQ (1,1 % des participants séropositifs en début d'étude) et dans le groupe ayant reçu le placebo (4,4 % des participants séropositifs en début d'étude).

Les catégories spécifiques d'événements indésirables non sollicités chez les adultes et les adolescents sont présentées dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Réactions indésirables non sollicitées associées survenues dans les 28 jours suivant une vaccination unique avec une fréquence $\geq 1\%$ dans au moins un bras de l'étude (population de sécurité chez les adultes dans l'étude VLA1553-301 et chez les adolescents séronégatifs en début d'étude de l'étude VLA1553-321)

Terme préférentiel	Étude VLA1553-301		Étude VLA1553-321	
	IXCHIQ (N=3 082) n (%)	Placebo (N=1 033) n (%)	IXCHIQ (N=408) n (%)	Placebo (N=206) n (%)
Tous les événements indésirables non sollicités associés	283 (9,2)	38 (3,7)	39 (9,6)	1 (0,5)
Frissons	51 (1,7)	2 (0,2)	3 (0,7)	Aucun signalement
Neutropénie	31 (1,0)	1 (0,1)	4 (1,0)	Aucun signalement
Fièvre	2 (0,1)	1 (0,1)	5 (1,2)	Aucun signalement
Douleur	5 (0,2)	Aucun	6 (1,5)	Aucun

oculaire		signalement		signalement
Céphalée	7 (0,2)	5 (0,5)	4 (1,0)	Aucun signalement

Événements indésirables graves

Adultes âgés de 18 ans et plus

La proportion de participants ayant signalé au moins 1 événement indésirable grave dans les 6 mois suivant l'administration était de 1,5 % (46/3 082) dans le groupe IXCHIQ et de 0,8 % (8/1 033) dans le groupe ayant reçu le placebo. Dans l'ensemble, il y a eu deux événements indésirables graves (2/3 082 [0,1 %]) nécessitant une hospitalisation et ayant été considérés comme liés à IXCHIQ : 1 événement de myalgie et 1 événement d'hyponatrémie hypovolémique et de fibrillation auriculaire; les deux cas se sont complètement rétablis.

Une femme de 58 ans ayant des antécédents de fibromyalgie a présenté des myalgies sévères, des arthralgies légères, une tachycardie et une tachypnée, apparues 1 à 2 jours après la vaccination. Elle a été hospitalisée 3 jours après la vaccination pendant 7 jours et s'est complètement rétablie; les myalgies ont disparu au bout de 30 jours.

Un homme de 66 ans a présenté une forte fièvre pendant 7 jours, débutant 4 jours après la vaccination; il a été hospitalisé 9 jours après la vaccination pendant 3 jours et a présenté une fibrillation auriculaire, une augmentation de la troponine, une augmentation du peptide natriurétique cérébral et une hyponatrémie hypovolémique; il s'est complètement rétabli. Ce participant à l'étude a été inclus dans un sous-groupe de participants évalués pour la virémie vaccinale 7 jours après la vaccination et s'est avéré virémique.

Aucun événement indésirable grave lié à la vaccination n'a été signalé dans le groupe ayant reçu le placebo.

Adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans

Adolescents séronégatifs au virus du chikungunya en début d'étude

La proportion de participants séronégatifs en début d'étude qui ont signalé au moins un événement indésirable grave dans les 6 mois suivant l'administration était de 1,2 % (5/408) dans le groupe ayant reçu l'IXCHIQ et de 1,0 % (2/206) dans le groupe ayant reçu le placebo.

Adolescents séropositifs pour le virus du chikungunya en début d'étude

Les proportions de participants séropositifs en début d'étude qui ont signalé au moins un événement indésirable grave dans les 6 mois suivant l'administration étaient de 2,1 % (2/94) dans le groupe IXCHIQ et de 4,4 % (2/45) dans le groupe ayant reçu le placebo.

Dans l'ensemble, il y a eu un événement indésirable grave (1/502 [0,2 %]) nécessitant une hospitalisation et ayant été considéré comme lié à IXCHIQ : 1 épisode de fièvre chez un participant séronégatif en début d'étude, qui s'est complètement rétabli.

Une jeune fille de 13 ans, séronégative en début d'étude, a présenté une fièvre de grade 4 selon l'échelle de classification de la FDA (température corporelle axillaire : 40,2 °C) à partir de deux jours

après avoir reçu IXCHIQ. La première température normothermique a été signalée quatre jours après l'apparition de la fièvre. Conformément au protocole, tout événement de grade 4 devait être signalé comme un événement indésirable grave, aucun autre critère de gravité n'étant rempli. Cet événement faisait partie d'une réaction indésirable semblable à celles du chikungunya en association avec une arthralgie légère dans les bras et les mains, une myalgie légère et des céphalées légères. La participante s'est rétablie sans séquelles.

Aucun événement indésirable grave lié à la vaccination n'a été signalé dans le groupe ayant reçu le placebo.

Décès et événements indésirables entraînant l'abandon de l'étude

Trois participants sont décédés au cours de l'étude VLA1553-301 en raison d'événements indépendants des procédures de l'étude (maladie coronarienne, COVID-19 et lésion cérébrale anoxique). Aucun des décès n'a été considéré comme lié à l'IXCHIQ. Environ 0,1 % des participants ayant reçu l'IXCHIQ contre 0,2 % dans le groupe ayant reçu le placebo ont interrompu leur participation à l'essai en raison de réactions indésirables.

Aucun participant n'est décédé au cours de l'étude chez les adolescents VLA1553-321 jusqu'à 6 mois après la vaccination.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Enfants et adolescents

Les participants âgés de 11 ans ou moins ont été exclus des essais cliniques avec IXCHIQ.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les événements indésirables non sollicités liés à la vaccination, moins fréquents, sont les suivants :

Gastro-intestinal : Diarrhée.

Troubles généraux : Frissons.

Troubles hématologiques : Neutropénie, leucopénie.

Troubles du système immunitaire : Lymphadénopathie

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : Maux de dos

Troubles du système nerveux : Etourdissements

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Les données de laboratoire ont été analysées dans le sous-groupe d'immunogénicité dans l'étude VLA1553-301 chez les adultes et dans l'étude VLA1553-321 chez les adolescents (voir section 14 Etudes cliniques). La plupart des paramètres hématologiques, chimiques et de coagulation étaient généralement bien équilibrés entre les groupes IXCHIQ et placebo dans ces études. L'exception concerne des anomalies au niveau du nombre de globules blancs, en particulier de leucocytes (tous les

types de globules blancs), de neutrophiles et/ou de lymphocytes, qui ont été observées plus fréquemment chez les patients ayant reçu IXCHIQ que chez ceux ayant reçu le placebo (voir tableau 5 et tableau 6). La plupart de ces paramètres d'hématologie anormaux étaient de faible gravité (grade 1) dans les 2 études. Dans l'étude VLA1553-301, sur les 186 participants présentant un nombre anormal de cellules lors de l'évaluation 7 jours après la vaccination, 92 % (171/186) avaient des résultats hématologiques disponibles lors de l'évaluation 28 jours après la vaccination, dont 88 % (150/171) se situaient dans la fourchette normale.

Trois patients ayant reçu IXCHIQ ont signalé d'autres réactions indésirables graves non sévères: deux cas de neutropénie ayant duré 13 ou 20 jours (les deux événements ont été considérés comme liés à IXCHIQ) et un cas de lymphopénie ayant duré 22 jours (l'événement a été considéré comme n'étant pas lié à IXCHIQ). Tous les événements ont disparu dans les 28 jours après la vaccination.

Dans l'ensemble, les modifications des résultats des analyses de laboratoire clinique ont été considérées comme prévues et cohérentes avec une réponse physiologique normale à un vaccin viral vivant atténué.

Tableau 5. Résultats hématologiques anormaux par grade maximal après la vaccination chez les adultes (sous-groupe d'immunogénicité dans l'étude VLA1553-301)

Paramètres de laboratoire	IXCHIQ ^a (N=372) n (%)	Placebo ^a (N=125) n (%)
Leucocytes (diminution)	116 (32,0)	7 (5,8)
Neutrophiles (diminution)	153 (42,3)	15 (12,4)
Lymphocytes (diminution)	85 (23,5)	9 (7,4)

^a Les pourcentages sont basés sur le nombre de personnes ayant au moins un résultat après la valeur initiale.

Tableau 6. Résultats hématologiques anormaux par grade maximal après la vaccination chez les adolescents séronégatifs en début d'étude (sous-groupe d'immunogénicité de l'étude VLA1553-321)

Paramètres de laboratoire	IXCHIQ ^a (N=268) n (%)	Placebo ^a (N=48) n (%)
Leucocytes (diminution)	46 (17,2)	3 (6,3)
Neutrophiles (diminution)	109 (40,7)	14 (29,2)
Lymphocytes (diminution)	35 (13,1)	4 (8,3)

^a Les pourcentages sont basés sur le nombre de personnes ayant au moins un résultat après la valeur initiale.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.

Dans le cadre de l'utilisation post-commercialisation d'IXCHIQ, des rapports d'effets indésirables graves ont été reçus de sources mondiales. Les effets indésirables, y compris ceux considérés comme graves (cliniquement importants, entraînant une hospitalisation ou prolongeant une hospitalisation) chez des individus dont l'apparition est survenue dans les 30 jours suivant la vaccination par IXCHIQ, sont

résumés dans le tableau 7. Etant donné que les événements indésirables post-commercialisation sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au vaccin.

Tableau 7. Effets indésirables observés après la commercialisation

Classe / Système	Effets Indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie, thrombocytopénie (diminution des plaquettes)
Affections cardiaques	Flutter auriculaire, palpitations, épanchement péricardique, tachycardie, extrasystoles ventriculaires (battements supplémentaires)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes, vertiges
Affections oculaires	Diplopie (vision double), photophobie (sensibilité à la lumière)
Affections endocriniennes	Exacerbation de l'insuffisance surrénalienne secondaire
Affections gastro-intestinales	Anorexie, diarrhée
Troubles généraux et affections au site d'administration	Fièvre élevée, fatigue, sueurs
Affections du système immunitaire	Syndrome hémolytique et urémique, prurit (démangeaisons)
Lésions traumatiques, intoxications et complications procédurales	Chute/blessure
Examens / Investigations	Liquide céphalorachidien (LCR) positif au test PCR pour le virus chikungunya en faveur de la souche vaccinale, élévation de la protéine C-réactive (CRP), élévation de la troponine
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déshydratation, hyponatrémie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Asthénie (faiblesse physique), arthrite (gonflement articulaire), douleurs cervicales, raideur de la nuque, douleurs articulaires prolongées, tendinite
Affections du système nerveux	Méningite aseptique, paralysie de Bell, encéphalopathie, encéphalite, migraine, sensation d'étourdissement, méningisme, syndrome pyramidal, syncope, névralgie du trijumeau

Affections psychiatriques	Troubles du comportement, hallucinations
Affections rénales et urinaires	Insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Décompensation respiratoire aiguë, dyspnée, œdème pulmonaire, pneumonite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème périorbitaire, éruption cutanée
Affections vasculaires	Hypotension, phlébite

Lors de la campagne de vaccination menée pour faire face à une écloison sur l'île de La Réunion au début de 2025, trois décès sont survenus dans les deux semaines suivant la vaccination chez des hommes âgés fragiles présentant de multiples comorbidités (troubles neurologiques avancés et affection respiratoire, pneumonie), attribuables à une décompensation médicale (88 et 77 ans) ou à une encéphalite confirmée (84 ans). Un décès a été évalué comme probablement lié à la vaccination par IXCHIQ par l'autorité sanitaire locale. Aucun décès n'a été signalé chez les personnes ayant reçu IXCHIQ à des fins de voyage international.

9 Interactions Médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

On ne dispose pas de données permettant d'établir la sécurité et l'immunogénicité de l'administration concomitante d'IXCHIQ et d'autres vaccins. Lors de l'utilisation post-commercialisation, certains cas graves d'effets indésirables (ICSR) ont été observés en lien avec la co-administration d'IXCHIQ et d'autres vaccins.

L'administration d'immunoglobulines, de sang ou de transfusions plasmatiques dans les 3 mois précédant ou jusqu'à 1 mois après l'administration d'IXCHIQ peut interférer avec la réponse immunitaire attendue.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Tout test de laboratoire effectué dans les 2 semaines suivant la vaccination par IXCHIQ peut entraîner des anomalies transitoires dans les résultats, en particulier dans les paramètres hématologiques.

10 Pharmacologie Clinique

10.1 Mode d'action

Le mécanisme exact de protection n'a pas été déterminé. IXCHIQ déclenche des réponses immunitaires spécifiques au CHIKV contre tous les génotypes du virus du chikungunya (CHIKV) circulant dans le monde.

10.2 Pharmacodynamie

Les études cliniques sur IXCHIQ ont comporté des évaluations de l'immunogénicité afin de caractériser la réponse immunitaire à IXCHIQ. Les critères d'immunogénicité ont été utilisés comme critères de substitution pour l'évaluation de l'efficacité clinique (voir 14 ETUDES CLINIQUES).

10.3 Pharmacocinétique

Virémie : L'étude de phase I (étude VLA1553-101) a évalué la cinétique de la virémie vaccinale aux jours 3, 7 et 14 après une vaccination unique par IXCHIQ à trois niveaux de dose intramusculaire ($3,2 \times 10^3$ TCID₅₀, $3,2 \times 10^4$ TCID₅₀ et $3,2 \times 10^5$ TCID₅₀) chez des adultes en bonne santé (voir 14 ETUDES CLINIQUES). La dose moyenne ($3,2 \times 10^4$ TCID₅₀ ou $4,5 \log_{10}$ TCID₅₀) se situe dans l'intervalle des doses approuvées ($3,6$ à $4,6 \log_{10}$ TCID₅₀) d'IXCHIQ. Le titre viral dans tous les groupes de l'étude était le plus élevé au jour 3, il a chuté d'environ 85 % au jour 7 et est devenu indétectable au jour 14. Le titre viral plasmatique était dépendant de la dose de vaccin, avec un titre moyen d'ARN viral de 73 601,2 GCE/mL, 89 353,7 GCE/mL et 229 224,1 GCE/mL au jour 3 suite à la vaccination aux trois niveaux de dose ascendants, respectivement. Remarque : les doses virales administrées sont trop faibles pour être détectables dans le plasma si le virus ne se réplique pas dans l'organisme.

L'un des participants a excrété du virus dans l'urine dans le groupe à faible dose au jour 7.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver le flacon contenant la poudre lyophilisée et le diluant au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. NE PAS CONGELER. Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon. Conserver dans l'emballage d'origine.

Après reconstitution, administrez IXCHIQ immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, conservez le vaccin reconstitué à température ambiante et administrez-le dans les 30 minutes. NE PAS CONGELER LE VACCIN RECONSTITUÉ.

Jetez le vaccin reconstitué s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes.

12 Instructions particulières de manipulation du produit.

Non applicable.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Souche vivante atténuée de chikungunya de La Réunion (LR-CHIKV clone LR2006 OPY1)

Caractéristiques du produit :

IXCHIQ, vaccin vivant atténué contre le chikungunya, est une poudre lyophilisée reconstituée avec de l'eau stérile pour former une solution stérile pour injection intramusculaire. Chaque dose de vaccin de 0,5 mL contient au moins $3,0 \log_{10}$ TCID₅₀ de virus du chikungunya vivant atténué.

Le vaccin est produit dans des cellules Vero. Les récoltes virales sont regroupées, clarifiées, concentrées et purifiées. La solution virale purifiée est ensuite filtrée stérile, aliquotée et conservée à l'état congelé jusqu'à la formulation. Les cellules Vero, les récoltes virales, la substance médicamenteuse et les excipients utilisés dans la fabrication sont tous testés pour garantir que le produit final est exempt d'agents adventices potentiels.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et données démographiques de l'étude

Tableau 7 : Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques pivots pour IXCHIQ

Étude no.	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (fourchette)	Sexe (%)
VLA1553-301	Double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo	IXCHIQ 1 × 10 ⁴ TCID ₅₀ pour 0,5 mL, ou placebo (solution saline tamponnée au phosphate ou PBS) Injection intramusculaire Dose unique, suivi à 6 mois	IXCHIQ : 3 093 (3 045 prévus) Sous-groupe d'immunogénicité : 375 Placebo (solution saline tamponnée au phosphate): 1 035 (1 015 prévus) Sous-groupe d'immunogénicité : 126	45,0 ans (18,0 à 94,0)	1 864 H (45,3 %), 2 251 F (54,7 %)

VLA1553-321	Double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo	IXCHIQ 1 × 10 ⁴ TCID ₅₀ pour 0,5 mL, ou placebo (solution saline tamponnée au phosphate ou PBS) Injection intramusculaire Dose unique, suivi à 12 mois	Séronégatif à l'IXCHIQ en début d'étude : 408 (400 prévus) Séropositif à l'IXCHIQ en début d'étude : 94 (100 prévus) Sous-groupe d'immunogénicité des séronégatifs à l'IXCHIQ en début d'étude : 268 Sous-groupe d'immunogénicité des séropositifs à l'IXCHIQ en début d'étude : 60 Séronégatifs en début d'étude recevant le placebo : 206 (200 prévus) Séropositifs en début d'étude recevant le placebo : 45 (50 prévus) Sous-groupe d'immunogénicité des séronégatifs recevant le placebo en début d'étude : 48 Sous-groupe d'immunogénicité des séropositifs recevant le placebo en début d'étude : 8	14,5 ans (12,0 à 17,0)	348 H (46,2 %) 406 F (53,8 %)
-------------	---	---	---	------------------------	----------------------------------

L'étude VLA1553-301, menée aux Etats-Unis, était un essai pivot multicentrique, prospectif, randomisé en double aveugle contrôlé par placebo évaluant l'immunogénicité et l'innocuité chez des personnes généralement en bonne santé âgées de 18 ans et plus après vaccination avec une dose unique d'IXCHIQ. Presque tous les participants étaient séronégatifs en début d'étude (avant la vaccination) pour les anticorps neutralisants spécifiques au CHIKV (99,9 % dans le groupe VLA1553 et 99,7 % dans le groupe placebo). 4 128 participants ont été randomisés, répartis dans une proportion d'environ 3:1

entre le groupe VLA1553 (n = 3 093) et le groupe placebo (n = 1 035), et stratifiés par âge, c'est-à-dire entre 18 et 64 ans (n = 3 652) et 65 ans ou plus (n = 463). Les 501 premiers participants randomisés ont été inclus dans le sous-groupe d'immunogénicité (IXCHIQ : n = 375 et placebo : n = 126).

L'étude VLA1553-321, menée au Brésil, était un essai clinique pivot multicentrique, prospectif, randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo, évaluant l'immunogénicité et l'innocuité chez des adolescents en bonne santé (âgés de 12 à 17 ans) après vaccination avec une dose unique d'IXCHIQ. Selon la réduction de 50 % des plaques dans un test de neutralisation par réduction des microplaques (μ PRNT₅₀), 81,4 % et 18,4 % des participants en début d'étude étaient respectivement séronégatifs et séropositifs pour les anticorps neutralisants spécifiques au CHIKV. 754 participants ont été randomisés, répartis dans une proportion d'environ 2:1 pour recevoir soit IXCHIQ (n = 502), soit un placebo (n = 252) et stratifiés en fonction de leur statut sérologique en début d'étude pour les anticorps neutralisants spécifiques au CHIKV. Les 384 premiers participants randomisés ont été inclus dans le sous-groupe d'immunogénicité (IXCHIQ séronégatifs: n = 268; placebo séronégatifs: n = 48; IXCHIQ séropositifs: n = 60; placebo séropositifs: n = 8). 78 participants dans le sous-groupe immunogénicité constituaient le sous-groupe virémie (IXCHIQ séronégatifs: n = 43; placebo séronégatifs: n = 20; IXCHIQ séropositifs: n = 9; placebo séropositifs: n = 9). La répartition du traitement n'a pas été stratifiée par les sous-groupes d'immunogénicité et de virémie, mais l'inclusion dans les sous-groupes a été stratifiée selon la répartition du traitement.

L'étude VLA1553-301 chez les adultes et l'étude VLA1553-321 chez les adolescents partagent les caractéristiques suivantes dans la conception de l'étude clinique.

Le jour 1, la vaccination a été réalisée avec une dose intramusculaire unique d'IXCHIQ (1×10^4 dose infectieuse pour 50% de la culture tissulaire [DICT₅₀]) ou un placebo (solution saline tamponnée au phosphate, PBS). Dans les deux études, des échantillons d'immunogénicité ont été prélevés chez tous les participants en début d'étude et 8, 29, 85 et 180 jours après la vaccination (les échantillons n'ont été analysés que pour les participants dans le sous-groupe d'immunogénicité), et aussi au jour 365 dans l'étude VLA1553-321 (prélevés et analysés uniquement dans le sous-groupe d'immunogénicité). Dans les deux études, des échantillons de laboratoire clinique (chimie clinique, hématologie, analyse d'urine, coagulation) ont été prélevés uniquement chez les participants dans le sous-groupe immunogénicité en début d'étude (jour 1) et 8, 29, 85 et 180 jours après la vaccination.

Dans les deux études, des échantillons d'immunogénicité ont été prélevés chez tous les participants en début d'étude puis 8, 29, 85 et 180 jours après la vaccination (les échantillons ont été analysés que pour les participants du sous-groupe d'immunogénicité) et également 365 jours après la vaccination dans l'étude VLA1553-321 (prélevés et analysés uniquement dans le sous-groupe d'immunogénicité). Dans les deux études, des échantillons de laboratoire clinique (chimie clinique, hématologie, analyse d'urine, coagulation) ont été prélevés uniquement chez les participants du sous-groupe immunogénicité en début d'étude (jour 1) puis 8, 29, 85 et 180 jours après la vaccination.

Dans les 2 études, des échantillons de plasma virémique ont été prélevés chez tous les participants, 1, 8 et 29 jours après la vaccination et aussi 85, 180 et 365 jours après la vaccination (uniquement dans le sous-groupe immunogénicité) dans l'étude VLA1553-321.

Le critère d'évaluation principal a été défini comme le taux de séroréponse (SRR), c'est-à-dire le pourcentage de participants ayant des titres d'anticorps anti-CHIKV μ PRNT₅₀ \geq 150 28 jours après la vaccination. Basée à partir d'une étude sur le transfert passif d'immunisation de sérum anti-IXCHIQ humains chez des primates non-humains (voir 16 toxicologie non clinique) au cours de laquelle les

animaux avec des titres ≥ 150 étaient protégés contre les infections par CHIKV. L'analyse primaire de l'immunogénicité a comparé le taux de séroréponse SRR à un seuil de non-acceptation de 70 %. La collecte des données d'innocuité a permis de recenser les réactions indésirables sollicitées jusqu'au jour 11 et les réactions indésirables non sollicitées jusqu'au jour 180 et au mois 12 (après le jour 180, seules les réactions indésirables présentant un intérêt particulier et les réactions indésirables graves ont été recueillies dans le sous-groupe immunogénicité) dans l'étude VLA1553-301 et l'étude VLA1553-321, respectivement.

L'étude VLA1553-303 est un essai clinique multicentrique, prospectif, en ouvert de phase 3b, à bras unique, évaluant la persistance des anticorps et la sécurité à long terme (effets indésirables graves uniquement) chez 363 participants adultes ayant participé à l'étude VLA1553-301 et ayant volontairement accepté d'être recrutés dans l'étude VLA1553-303. Tous les participants ont été invités à se rendre sur le site de l'essai 180 jours après la vaccination dans l'étude VLA1553-301, puis à effectuer des visites de suivi annuelles pendant 10 ans pour des prélèvements d'échantillons afin d'analyser l'immunogénicité. Les effets indésirables graves ont également été évalués jusqu'à la deuxième année chez tous les participants. Les données sont disponibles jusqu'à la deuxième année.

14.2 Résultats de l'étude

I. ADULTES DE 18 ANS ET PLUS

La réponse sérologique a été choisie comme critère d'immunogénicité de substitution de l'efficacité. Elle est définie comme l'obtention d'un titre d'anticorps neutralisant le virus $\mu\text{PRNT}_{50} \geq 150$, qui a été considéré comme prédictif d'un bénéfice clinique. Ceci est basé sur des données non cliniques d'une étude pharmacologique sur des primates non humains, montrant que les animaux traités avec des sérums immunisés provenant d'échantillons cliniques collectés dans le cadre de l'étude VLA1553-101 ont été protégés contre la maladie CHIKV légère induite par provocation avec une souche WT CHIKV (voir l'étude VAC1816 02 au chapitre 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Le niveau de titres avant le test de provocation d'environ 150 a entraîné un virus indétectable pendant les 14 jours suivant la provocation.

Dans le cadre de l'étude VLA1553-301, le principal critère d'immunogénicité était le taux de séropositivité (proportion de participants ayant présenté une séropositivité au sein d'un groupe d'étude) 28 jours après la vaccination. Le principal critère d'évaluation secondaire de l'immunogénicité était la réponse immunitaire mesurée par les titres d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV au jour 8, au jour 29, au jour 85 et au mois 6 après la vaccination, déterminés en μPRNT_{50} dans le test μPRNT .

Taux de réponse sérologique

Le tableau 8 présente le taux de séropositivité 28 jours après la vaccination, après l'administration d'une dose unique d'IXCHIQ chez des adultes. Le taux de séropositivité 180 jours après l'administration d'une dose unique d'IXCHIQ était de 96,3 % (IC à 95 % : 93,1, 98,3).

Tableau 8 : Taux de réponse sérologique 28 jours après la vaccination, déterminés par le test μ PRNT, chez les adultes de l'étude VLA1553-301 (population PP)

Étude	Étude VLA1553-301	
	Placebo	IXCHIQ
	N=96	N=266
	(n (%) [IC 95 %])	(n (%) [IC 95 %])
Jour 29 (28 jours après la-vaccination)	0 (0) [0,0, 3,8]	263 (98,9) [96,7, 99,8]*

Abréviations : IC=intervalle de confiance; μ PRNT=test de neutralisation de la réduction des microplaques; PP=parprotocole (population).

* Critère de réussite : limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le taux de séroposativité > 70 %

Moyenne géométrique des titres (MGT)

Le tableau 9 présente la moyenne géométrique des titres 28 jours et 6 mois après la vaccination, après l'administration d'une dose unique d'IXCHIQ chez des adultes. La MGT était de 3 361,6 au jour 29 (28 jours après la vaccination) et a chuté d'environ 78 % à 752,1 six mois après la vaccination, restant au-dessus du seuil de séroréponse défini comme $\geq 150 \mu$ PRNT₅₀.

Tableau 9 : MGT des anticorps sériques neutralisants spécifiques du CHIKV jusqu'à 6 mois après la vaccination, déterminés par le test μ PRNT, chez les adultes de l'étude VLA1553-301 (population PP)

Étude	Étude VLA1553-301	
	Placebo	IXCHIQ
	N=96	N=266
	MGT	MGT [IC à 95 %]
Jour 1 (début d'étude, avant la vaccination)	10,0	10,0 [10,00, 10,00]
Jour 29 (28 jours après la vaccination)	10,1	3 361,6 [2993,83, 3774,45]
Jour 180 (6 mois après la vaccination)	10,0	752,1 [665,91, 849,52]

Abréviations : CHIKV=virus du chikungunya ; MGT=Moyenne géométrique des titres mesurée en μ PRNT₅₀ ; μ PRNT=test de neutralisation par réduction des microplaques ; PP=par protocole (population).

Persistence des anticorps chez les adultes

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée 12 et 24 mois après la vaccination dans le cadre de l'étude VLA1553-303. Le tableau 10 présente les MGT et les taux de séroposativité à 12 et 24 mois chez les adultes.

La proportion de participants présentant une réponse aux anticorps neutralisants spécifiques au CHIKV supérieure ou égale à 150 μ PRNT₅₀ était de 99,5 % (183/184) et de 97,1 % (268/276), respectivement 12 et 24 mois après la vaccination. Dans l'étude VLA1553-301 (tableau 9) la MGT a baissé de 3,361.6 28

jours après la vaccination à 1,070.3 12 mois et 819.5 24 mois après la vaccination, avec les MGTs restant supérieures au seuil de séroréponse défini comme $\geq 150 \mu\text{PRNT}_{50}$ (tableau 10). En revanche, chez les adolescents séropositifs en début d'étude ayant reçu un placebo, les anticorps spécifiques au CHIKV de type sauvage sont restés à un niveau élevé pendant une période prolongée après la vaccination dans l'étude VLA1553-321 (tableau 13).

Remarque : L'étude VLA1553-301 était l'étude mère à partir de laquelle tous les participants à l'étude VLA1553-303 ont été recrutés afin de poursuivre le suivi annuel pendant dix ans après la vaccination dans le cadre de l'étude VLA1553-301 (voir 14.1 Conception de l'essai et données démographiques de l'étude).

Tableau 10. MGT des anticorps sériques neutralisants spécifiques du CHIKV et taux de réponse sérologique jusqu'à 24 mois après la vaccination, déterminés par le test μPRNT , chez les adultes de l'étude VLA1553-303 (population PP)

Étude	Étude VLA1553-303	
Traitement	IXCHIQ	
	N=339	
	MGT [IC à 95 %]	Réponse sérologique (n (%)) [IC à 95 %]
Année 1 (12 mois après la vaccination)	1 070,3 [935,35, 1 224,64]	183 (99,5) [97,0, 100,0]
Année 2 (24 mois après la vaccination)	819,5 [731,74, 917,81]	268 (97,1) [94,4, 98,7]

Abréviations : CHIKV=virus du chikungunya ; MGT=Moyenne géométrique des titres mesurée en μ PRNT₅₀ ; μ PRNT= test de neutralisation par réduction des microplaques ; PP= par protocole (population).

Il n'y a pas eu de différence significative dans le taux de séropositivité ou les MGT chez les adultes âgés de 18 à 64 ans et ceux âgés de ≥ 65 ans jusqu'à 24 mois après la vaccination.

II. ADOLESCENTS DE 12 ANS A MOINS DE 18 ANS

Taux de réponse sérologique chez les adolescents séronégatifs en début d'étude

Le taux de séro-réponse 28 jours après la vaccination, suite à une dose unique d'IXCHIQ ou de placebo chez des adolescents séronégatifs en début d'étude, est présenté au Tableau 11.

Tableau 11 : Taux de réponse sérologique 28 jours et 6 mois après la vaccination, déterminés par le test μ PRNT, chez les adolescents séronégatifs en début d'étude de l'étude VLA1553-321 (population PP)

Étude	Étude VLA1553-321	
	Placebo	IXCHIQ
	N=42	N=251
	(n (%) [IC 95 %])	
Jour 29 (28 jours après la-vaccination)	1 (2,4) [0,1, 12,6]	248 (98,8) [96,5, 99,8]*
Jour 180 (6 mois après la vaccination)	0 (0) [0,0, 9,0]	232 (99,1) [96,9, 99,9]

Abréviations : IC=intervalle de confiance; μ PRNT=test de neutralisation de la réduction des microplaques; PP=par protocole (population).

* Critère de réussite : limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le taux de séropositivité > 70 %

Le taux de séropositivité 180 jours après l'administration d'une dose unique d'IXCHIQ chez les adolescents qui étaient séronégatifs en début d'étude était de 99,1 % (IC à 95 % : 96,9, 99,9).

Moyenne géométrique des titres (MGT) chez les adolescents séronégatifs en début d'étude

La moyenne géométrique des titres 28 jours et 6 mois après la vaccination, suite à l'administration d'une dose unique d'IXCHIQ ou d'un placebo chez les adolescents séronégatifs en début d'étude, est présenté au Tableau 12.

Tableau 12 : MGT des anticorps sériques neutralisants spécifiques du CHIKV jusqu'à 6 mois après la vaccination, déterminés par le test μ PRNT, chez les adolescents séronégatifs en début d'étude de l'étude VLA1553-321 (population PP)

Étude	Étude VLA1553-321	
	Placebo	IXCHIQ
	N=42	N=251
	MGT (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
Jour 1 (début d'étude, avant la vaccination)	11,7 [10,46, 13,17]	10,6 [10,31, 10,89]
Jour 29 (28 jours après la vaccination)	12,3 [9,63, 15,79]	3 855,9 [3 432,05, 4 331,98]
Jour 180 (6 mois après la vaccination)	10,0 [10,00, 10,00]	1 399,0 [1 257,01, 1 556,98]

Abréviations : CHIKV=virus du chikungunya ; MGT=Moyenne géométrique des titres mesurée en μ PRNT₅₀ ; μ PRNT=test de neutralisation par réduction des microplaques ; PP=par protocole (population).

La MGT au jour 29 après une dose unique d'IXCHIQ (28 jours après la vaccination) chez les adolescents séronégatifs en début d'étude était de 3 855,9, soit un niveau similaire à la MGT en début d'étude (3 097,1) chez les adolescents séropositifs en début d'étude (voir tableau 13). Cependant, la MGT 6 mois après la vaccination chez les adolescents séronégatifs en début d'étude est passé à 1 399,0, soit une baisse de 64 % par rapport à la valeur de la MGT 28 jours après la vaccination.

Moyenne géométrique des titres (MGT) chez les adolescents séropositifs en début d'étude

La moyenne géométrique des titres 28 jours et 6 mois après la vaccination, suite à l'administration d'une dose unique d'IXCHIQ ou d'un placebo chez les adolescents séropositifs en début d'étude, est présenté au Tableau 13.

Tableau 13 : MGT des anticorps sériques neutralisants spécifiques du CHIKV jusqu'à 6 mois après la vaccination, déterminés par le test μ PRNT, chez les adolescents séropositifs en début d'étude de l'étude VLA1553-321 (population PP)

Étude	Étude VLA1553-321	
	Placebo	IXCHIQ
	N=6	N=52
	MGT (IC à 95 %)	(MGT (IC à 95 %))
Jour 1 (début d'étude, avant la vaccination)	3 409,0 [2 244,36, 5 178,13]	3 097,1 [2 324,90, 4 125,89]
Jour 29 (28 jours après la vaccination)	3 339,2 [2 394,37, 4 656,76]	3 886,5 [3 063,40, 4 930,87]
Jour 180 (6 mois après la vaccination)	4 745,8 [2 837,32, 7 938,13]	3 504,7 [2 623,29, 4 682,28]

Abréviations : CHIKV=virus du chikungunya ; MGT=Moyenne géométrique des titres mesurée en μ PRNT₅₀ ; μ PRNT=test de neutralisation par réduction des microplaques ; PP=par protocole (population).

La GMT dans le groupe placebo des adolescents séropositifs en début d'étude n'a pas changé de manière significative par rapport au niveau élevé initial (3 409) pendant la période d'étude de six mois, ce qui suggère qu'il existe un niveau élevé d'anticorps neutralisants spécifiques au CHIKV contre le CHIKV de type sauvage après une exposition préalable au CHIKV.

La MGT du groupe IXCHIQ en début d'étude chez les adolescents séropositifs était de 3 097,1. Les MGT 28 jours et 6 mois après la vaccination chez ces adolescents étaient à un niveau similaire à celui de départ, ce qui montre qu'il ne semble pas y avoir d'effet de renforcement de la réponse des anticorps neutralisants spécifiques au CHIKV par la vaccination avec IXCHIQ chez les adolescents séropositifs au départ.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études toxicologiques sur les animaux

Une étude de toxicité à doses répétées chez le lapin et une étude de développement pré- et post-natal chez la rate Sprague-Dawley (voir ci-dessous) ont été menées dans le cadre d'études de toxicologie sur les animaux, afin d'étudier l'innocuité du vaccin IXCHIQ. Ces études n'ont mis en évidence aucun problème de sécurité majeur. Cependant, contrairement aux humains, les rats et les lapins ont une forte résistance naturelle à l'infection par le CHIKV.

Toxicologie générale : Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées, l'injection intramusculaire de $3,8 \times 10^5$ TCID₅₀/dose d'IXCHIQ, à 2 reprises, à un intervalle de 2 semaines chez des lapins, a été bien tolérée à la fois au niveau systémique et au niveau local. IXCHIQ a été associé à une réponse inflammatoire et à des réactions au niveau des sites d'administration. Les résultats ont disparu après une convalescence de 30 jours.

Cancérogénicité : Le potentiel cancérigène d'IXCHIQ n'a pas été évalué.

Génotoxicité : Le potentiel mutagène d'IXCHIQ n'a pas été évalué.

Toxicologie de la reproduction et du développement

L'effet du vaccin IXCHIQ sur la fertilité des sujets femelles, les performances reproductives et le développement pré-/post-natal a été évalué dans le cadre d'une étude de toxicité sur le développement pré- et post-natal chez des rates gravides. Les animaux ont reçu par voie intramusculaire le vaccin IXCHIQ ($1,9 \times 10^4$ TCID₅₀/rat ou $4,3 \log_{10}$ TCID₅₀/rat) ou un placebo, une fois 15 jours avant la gestation et une fois au jour 6 de la gestation. Aucune réaction indésirable majeure n'a été observée sur l'accouplement, la fertilité, la gestation, la parturition, la lactation, le développement embryonnaire et fœtal ou le développement avant le sevrage, mis à part le fait que le taux de perte post-implantation chez les animaux traités par IXCHIQ pendant la phase de mise bas était statistiquement plus élevé que chez les animaux témoins sous placebo, mais se situait dans la fourchette historique de ce paramètre obtenu dans le laboratoire d'expérimentation.

Études pharmacologiques chez les primates non humains (PNH)

Une étude menée sur des primates non humains, *Macaca fascicularis* (étude PHY1802-02) a comparé la réplication virale, l'excrétion virale, la présence d'ARN viral dans les tissus pertinents, les réponses inflammatoires et les effets cliniques entre IXCHIQ et sa souche mère CHIKV de type sauvage (WT), LR2006-OPY1, après l'administration de la même dose par voie intramusculaire de $3,2 \times 10^6$ TCID₅₀. Cette dose est largement supérieure à la quantité maximale estimée de CHIKV qu'un moustique vecteur du CHIKV peut transmettre à l'homme. Les profils cinétiques de la virémie plasmatique étaient similaires pour le CHIKV WT et IXCHIQ, les titres viraux atteignant leur maximum au jour 2 et chutant de plus de 99,9 % (environ 4,2 logs) jusqu'au jour 6 après l'injection du virus. Toutefois, la moyenne géométrique maximale des titres pour IXCHIQ a été réduite d'environ 99,8 % (2,8 logs) par rapport à celle de CHIKV WT, ce qui indique que la réplication d'IXCHIQ chez les PNH a été atténuée d'environ 99,8 % par rapport à celle de la souche WT de CHIKV. Les animaux traités par CHIKV WT ont présenté de la fièvre et une lymphopénie, caractéristiques de la maladie CHIKV, mais seulement d'une sévérité légère à modérée et de courte durée. Bien que la réplication ait été fortement atténuée chez les animaux par rapport au CHIKV WT, IXCHIQ a induit une fièvre et une lymphopénie d'une gravité et/ou d'une durée similaires ou légèrement inférieures, le cas échéant, à celles observées chez les animaux traités par CHIKV WT.

Une étude pharmacologique sur des primates non humains (étude VAC1816 02) a examiné les effets protecteurs de sérums humains regroupés provenant de sujets vaccinés contre IXCHIQ dans le cadre de l'étude clinique de phase I (VLA1553-101) contre l'infection par le CHIKV induite par provocation, avec la souche LR2006-OPY1 de CHIKV WT. L'administration d'une dose sous-cutanée ($1,5 \times 10^4$ TCID₅₀) de CHIKV WT aux animaux a entraîné un niveau important de virémie plasmatique, avec une moyenne géométrique maximale des titres de $1,3 \times 10^9$ GCE/ml, mais n'a induit que de légers signes cliniques de la maladie du chikungunya, c'est-à-dire une légère fièvre et une lymphopénie de courte durée (moins de 2 jours pour la lymphopénie). Le transfert intraveineux de sérums groupés chez des sujets ayant reçu le vaccin IXCHIQ dans le cadre de l'étude clinique de phase I (VLA1553-101) chez les animaux a

permis d'obtenir une protection contre l'infection au CHIKV induite par provocation ultérieure par CHIKV WT. Chez les animaux qui avaient un titre d'anticorps neutralisants spécifiques au CHIKV humain dans le plasma d'environ 150 μ PRNT₅₀, il n'y avait pas d'ARN CHIKV détectable dans le plasma, pas de signes cliniques de la maladie du chikungunya, notamment de la fièvre ou une modification des paramètres sanguins, et pas de réponses cytokines inflammatoires après la provocation par CHIKV WT, ce qui indique que le titre d'anticorps neutralisants spécifiques au CHIKV humain d'environ 150 μ PRNT₅₀ dans le plasma des PNH a fourni une protection complète contre la maladie du chikungunya légère induite par CHIKV WT chez les animaux.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT.E.S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

IXCHIQ

Vaccin contre le chikungunya, vivant atténué, poudre pour solution pour injection intramusculaire

Ces renseignements destinés aux patient-e-s sont rédigés pour la personne qui prendra IXCHIQ. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire. Ces renseignements destinés aux patient-e-s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de IXCHIQ, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert IXCHIQ ?

- IXCHIQ est un vaccin destiné à être injecté par voie intramusculaire chez les personnes âgées de 12 ans et plus afin de les protéger contre le virus du chikungunya (CHIKV).

Comment fonctionne IXCHIQ ?

IXCHIQ stimule votre système immunitaire pour qu'il produise des substances appelées anticorps qui combattent le virus du chikungunya. Si une personne vaccinée entre en contact avec le virus du chikungunya, son corps peut combattre le virus. Après l'administration d'une dose intramusculaire unique d'IXCHIQ, il faut généralement deux à quatre semaines pour être protégé contre le virus du chikungunya. Comme pour tous les vaccins, une protection à 100 % n'est pas garantie.

Les ingrédients d'IXCHIQ sont ?

Ingrédients médicinaux : Virus du chikungunya (CHIKV) purifié, vivant et atténué

Ingrédients non médicinaux : D-sorbitol, L-méthionine, chlorure de magnésium, phosphate de potassium, albumine recombinante (rHA), saccharose, citrate trisodique di-hydraté.

IXCHIQ se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

IXCHIQ, vaccin vivant atténué contre le chikungunya, est une poudre lyophilisée reconstituée avec de l'eau stérile pour former une solution stérile pour injection intramusculaire. Chaque dose de 0,5 mL du vaccin contient au moins 3,0 log₁₀ TCID₅₀ du virus vivant atténué du chikungunya.

N'utilisez pas IXCHIQ dans les cas suivants :

- vous avez, ou pensez avoir un problème du système immunitaire (p. ex. dues à des affections malignes comme des cancers des cellules sanguines ou de la moelle osseuse, ou des tumeurs solides, une chimiothérapie récente, un déficit immunitaire depuis la naissance, un traitement immunosuppresseur à long terme pour des maladies chroniques, une greffe d'organes ou une infection par le VIH affaiblissant votre immunité);
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients du vaccin (voir Quels sont les ingrédients d'IXCHIQ?);
- vous êtes enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent être informées d'éviter toute grossesse pendant le mois suivant la vaccination.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser IXCHIQ, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez des problèmes de santé affectant votre état général ou la stabilité de votre santé ;
- vous avez un système immunitaire affaibli, par exemple à cause d'un défaut génétique, d'une infection par le VIH ou de certains médicaments comme un traitement contre le cancer.
- vous souffrez d'un trouble de la coagulation ou un faible taux de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'ecchymose (thrombocytopénie) et vous ne pouvez pas recevoir des injections dans le bras ;
- vous avez actuellement une maladie accompagnée d'une fièvre supérieure à 38,0 °C ;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à un composant d'IXCHIQ ;
- vous prenez des médicaments, même ceux que l'on peut acheter en vente libre.

Autres mises en garde :

- Les données disponibles après la mise en marché suggèrent que les personnes âgées de 65 ans et plus, médicalement fragiles et présentant plusieurs maladies chroniques, pourraient présenter un risque accru de réactions indésirables graves après une vaccination récente avec IXCHIQ.
- Une réactogénicité sévère ou des réactions indésirables semblables à celles du chikungunya peuvent entraîner une détérioration de l'état général, notamment malaise et perte d'appétit, aggravation de maladies préexistantes, état confusionnel, encéphalopathie (trouble de la fonction cérébrale) ou encéphalite (inflammation du cerveau), pouvant provoquer des chutes, une hospitalisation et le décès. Les personnes vaccinées doivent consulter rapidement un médecin si elles présentent, après la vaccination, des symptômes suggérant une réactogénicité sévère ou des réactions indésirables graves semblables à celles du chikungunya.
- Après la commercialisation, chez les personnes ayant présenté des réactions semblables à celles du chikungunya, les symptômes les plus fréquents avec de la fièvre étaient : maux de tête (51 %), douleurs articulaires (41 %), fatigue (38 %), douleurs musculaires (35 %), douleurs générales (19 %) et frissons (19 %). Ces effets correspondent globalement à ceux observés lors des études cliniques.
- Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement médical approprié et une surveillance doivent toujours être disponibles pour traiter les possibles réactions anaphylactiques consécutives à l'administration du vaccin.
- IXCHIQ ne doit jamais être injecté dans une veine ou un autre vaisseau sanguin.
- Comme pour tout autre vaccin, la vaccination avec IXCHIQ peut ne pas donner lieu à une protection chez toutes les personnes.
- Comme les autres injections intramusculaires, ce vaccin ne doit pas être administré aux personnes souffrant de thrombocytopénie, d'hémophilie ou d'autres troubles de la coagulation.
- Les personnes ayant eu une confirmation médicale d'un système immunitaire affaibli (immunodéficiences) ou qui prennent des médicaments susceptibles d'affaiblir leur système immunitaire (p. ex. des corticostéroïdes à forte dose, des médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde ou des médicaments contre le cancer) ne doivent pas recevoir IXCHIQ, car il s'agit d'un vaccin vivant.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

- IXCHIQ ne doit pas être administré en même temps qu'un autre vaccin, car on ne dispose pas de données sur la sécurité et l'efficacité lorsqu'il est utilisé avec d'autres vaccins.

Comment utiliser IXCHIQ :

- IXCHIQ vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé. Il est administré sous forme d'injection dans le muscle de la partie supérieure du bras chez les personnes âgées de 12 ans et plus.
- Vous devez consulter votre prestataire de soins de santé sur la durée de la protection par IXCHIQ avant une éventuelle réexposition au CHIKV.
- Vous devez vous protéger contre les piqûres de moustiques même si vous avez reçu le vaccin IXCHIQ.
- IXCHIQ ne protège pas contre les autres maladies transmises par les moustiques.

Dose habituelle :

IXCHIQ est administré en une seule injection dans le muscle de la partie supérieure du bras.

Surdose :

Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec IXCHIQ.

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de IXCHIQ, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'IXCHIQ ?

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez IXCHIQ. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les céphalées, la fatigue, les douleurs musculaires, les douleurs articulaires, de la fièvre, des nausées qui sont aussi des symptômes fréquents de l'infection par le virus du chikungunya. Ils sont en général légers à modérés et disparaissent d'eux-mêmes rapidement. Chez certaines personnes, ces effets secondaires peuvent perturber les activités quotidiennes, persister pendant plusieurs semaines, nécessiter une intervention médicale et, dans de rares cas, entraîner une hospitalisation

Les réactions les plus fréquentes au site d'injection sont une sensibilité et des douleurs. Des rougeurs, un durcissement et un gonflement peuvent également survenir. De plus, les effets secondaires graves rares indiqués dans le tableau ci-dessous peuvent survenir.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
RARE			
<ul style="list-style-type: none"> • Difficultés respiratoires • Enrouement ou respiration sifflante • Urticaire • Etourdissement, faiblesse ou accélération du rythme cardiaque 		<u>X</u>	<u>X</u>

Certaines personnes ayant reçu IXCHIQ ont présenté des effets indésirables graves mais rares semblables à ceux qui peuvent survenir avec le virus du Chikungunya. Les effets indésirables graves signalés incluent:

- Flutter auriculaire (rythme cardiaque anormal)
- Rythme cardiaque rapide
- Méningite aseptique (inflammation des membranes entourant le cerveau et la moelle épinière qui n'est pas due à une infection bactérienne).
- Encéphalopathie (dysfonctionnement du cerveau avec des symptômes tels que confusion et troubles de la mémoire)
- Encéphalite (inflammation du cerveau) ayant entraîné le décès.

Les personnes âgées de 65 ans et plus, fragiles sur le plan médical et atteintes de plusieurs maladies chroniques (à long terme) instables, pourraient présenter un risque accru de ce type d'effets secondaires graves après avoir reçu IXCHIQ.

Cette liste ne comprend pas tous les effets secondaires possibles lors de la prise d'IXCHIQ. Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas mentionné ici, ou qui devient suffisamment grave pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de santé.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

À l'intention du grand public : Si vous présentez un effet secondaire après avoir reçu un vaccin, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Valneva ne peuvent pas donner de conseils médicaux.

À l'intention des professionnels de la santé : Si un patient présente un effet secondaire après avoir reçu un vaccin, veuillez remplir le formulaire approprié de déclaration de manifestations cliniques inhabituelles (MCI) selon votre province/territoire (<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/aefi-essi-form-eng.php>) et l'envoyer à votre unité de santé local.

Conservation :

Conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. NE PAS CONGELER. Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon. Conserver dans l'emballage d'origine.

Après reconstitution, administrez IXCHIQ immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, conservez le vaccin reconstitué à température ambiante et administrez-le dans les 30 minutes. NE PAS CONGELER LE VACCIN RECONSTITUÉ.

Jetez le vaccin reconstitué s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Vous pouvez consulter la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui comprend ces renseignements sur les médicaments à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>; le site Web du fabricant www.valneva.ca, ou en appelant le service d'information médicale de Valneva Canada Inc. au 1-855-356-0831. Heures d'ouverture : 9 h à 17 h, heure de l'Est, du lundi au vendredi.
- Le présent feuillet été rédigé par Valneva Austria GmbH.

Date d'approbation 14 janvier 2026