

New genotype of measles virus and update on global distribution of measles genotypes

Background

Molecular characterization of measles viruses is an important component of measles surveillance because it enhances the ability of surveillance and epidemiological investigations to identify the source and trace the transmission pathways of the virus. Documentation of changes in viral genotypes over time in a particular country or region can provide evidence for the interruption of the endemic transmission of measles, and documentation can also serve as a valuable tool for measuring the effectiveness of measles-control and elimination programmes. WHO recommends that viral surveillance be conducted during all phases of measles control and that virological surveillance activities be expanded to provide an accurate description of the global distribution of measles genotypes. It is important to conduct baseline virological surveillance in all countries; especially those that are planning accelerated control activities in the near future. The WHO global measles and rubella laboratory network provides support for virological surveillance and molecular epidemiology.

In 1998, WHO published the first guidelines for developing a uniform nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses.¹ This report provided guidelines for naming measles-virus isolates and sequences and assigning genotypes, as well as the recommended laboratory methods for genetic characterization. In 2001 and 2003 the WHO recommendations were updated to take into account the new genotypes identified due to expanded virological surveillance.² In these reports, WHO established the use of standard reference sequences for each designated genotype to facilitate the analysis of sequence data obtained from viral isolates or clinical specimens (*Table 1*). These reports also recommended that the sequence of the 450 nucleotides encoding the COOH-terminal 150 amino acids of the nucleoprotein (N) be used as the minimum amount of nucleotide sequence data required for determining the genotype of a measles virus. If a new genotype

¹ See No. 35, 1998, pp. 265–272.

² See No. 32, 2001, pp. 241–247; No. 33, 2001, pp. 249–251; No. 27, 2003, pp. 229–232.

Nouveau génotype de virus rougeoleux et actualisation la répartition mondiale des génotypes de virus rougeoleux

Généralités

La caractérisation moléculaire des virus rougeoleux est un élément important de la surveillance de la rougeole car elle permet d'améliorer la capacité de surveillance et d'investigation épidémiologique afin d'identifier l'origine du virus et de retrouver ses voies de transmission. En documentant les modifications de génotype des virus au cours du temps dans un pays ou une région donnée, on peut obtenir une indication de l'interruption de la transmission de la rougeole endémique et se servir également des données obtenues comme outil de mesure de l'efficacité des programmes de lutte et d'élimination. L'OMS recommande d'exercer une surveillance virologique à toutes les phases de la lutte antirougeoleuse et de développer les activités pour obtenir un tableau exact de la répartition mondiale des génotypes de virus rougeoleux. Il est important de réaliser une enquête de surveillance virologique de référence dans tous les pays, ceux en particulier qui prévoient d'accélérer prochainement les activités de lutte. Le réseau mondial OMS de laboratoires pour la rougeole et la rubéole offre son aide en matière de surveillance virologique et d'épidémiologie moléculaire.

En 1998, l'OMS a publié les premières recommandations pour la mise au point d'une nomenclature unique pour décrire les caractéristiques génétiques des virus rougeoleux sauvages.¹ Ce rapport donnait également des recommandations pour la désignation des isolats et des séquences de virus rougeoleux et l'attribution d'un génotype, et indiquait les méthodes de laboratoire recommandées de caractérisation génétique. En 2001 et en 2003, les recommandations de l'OMS ont été mises à jour pour tenir compte des nouveaux génotypes identifiés après le développement de la surveillance virologique.² Dans ces rapports, l'OMS a établi l'utilisation de séquences de référence standard pour chacun des génotypes désignés, afin de faciliter l'analyse des données du séquençage d'isolats viraux ou de prélèvements cliniques (*Tableau 1*). Ces rapports recommandaient en outre d'utiliser la séquence de 450 nucléotides codant pour l'extrémité COOH-terminale de 150 acides aminés de la nucléoprotéine (N) comme séquence nucléotidique minimale, nécessaire pour déterminer le génotype

¹ Voir N° 35, 1998, pp. 265-272.

² Voir N° 32, 2001, pp. 241-247; N° 33, 2001, pp. 249-251; N° 27, 2003, pp. 229-232.

is suspected, a viral isolate and the complete haemagglutinin (H) sequence should always be obtained in addition to the N sequence. Finally, new genotypes should be described as proposed genotypes (designated by a lower-case clade letter) until they are recognized in a WHO publication. Articles in WHO publications that identify potentially new genotypes are reviewed by representatives of the WHO measles strain banks, global specialized laboratories and selected regional reference laboratories.

Laboratories are reminded that it is important to continue to collect and isolate measles viruses from representative cases and outbreaks. Viral isolates provide an inexhaustible source of genetic material that will be available for more detailed molecular, epidemiological and biological studies. The network recommends the use of Vero/hSLAM cells for virus isolation. Unlike B95a cells, Vero/hSLAM cells do not secrete Epstein-Barr virus and, therefore, there is no requirement to ship the cell line as an infectious substance. The Vero/hSLAM cells are as sensitive as B95a cells for isolation of measles virus from clinical specimens and can also be used to isolate rubella virus. The WHO global measles and rubella laboratory network will provide Vero/hSLAM cells and protocols for their use.

The purpose of this report is to update the list of recognized measles genotypes and WHO reference sequences and to provide an update on the global distribution of measles genotypes. This update increases the number of recognized genotypes from 22 to 23.

New measles genotype and change in status

The list of measles genotypes recognized by WHO and the reference strains for each genotype are shown in *Table 1*. The table has been revised from previous reports to include one new genotype, D10. Genotype D10 viruses were detected during baseline virological surveillance activities in Uganda during 2000–2002. All of the viruses isolated in Uganda were members of this new genotype, which has not yet been detected in any other African country. Viruses isolated in some of the countries bordering Uganda, including Kenya, the Democratic Republic of the Congo and Sudan, were members of genotypes D4, B3 and B2. The minimum nucleotide divergence between the Ugandan viruses and the most closely related reference strain, genotype D2, was 3.1% for the N gene and 2.6% for the H gene. The reference strain for genotype D10 is MVi/Kampala.UGA/51.00/1, and the N and H gene-sequence data have been deposited in GenBank. Viruses belonging to genotype D10 were imported into the United Kingdom from Kenya during 2003.

Genotypes that have not been detected in 15 years are considered inactive with the caveat that virological surveillance activities are incomplete in many parts of the world. Genotype B2 was previously listed as inactive; however genotype B2 viruses have been isolated recently from patients with measles in Angola and the Democratic Republic of the Congo as well as from imported cases in South Africa. Prior to these recent detections, the last identification of genotype B2 was in the early 1980s in Gabon. Genotype B2 has now

d'un virus rougeoleux. En présence d'un nouveau génotype présumé, il faudra obtenir un isolement viral et séquencer entièrement l'hémagglutinine (H) en plus de la séquence N. Pour finir, les nouveaux génotypes seront décrits comme des génotypes proposés (la lettre correspondant au clade étant en minuscule), jusqu'à ce que ces génotypes soient reconnus dans une publication de l'OMS. Les articles figurant dans les publications de l'OMS qui identifient des génotypes potentiellement nouveaux sont examinés par des représentants des banques OMS de souche de virus rougeoleux, des laboratoires mondiaux spécialisés, et de certains laboratoires régionaux de référence.

Il est rappelé aux laboratoires qu'il est important de continuer à recueillir et à isoler des virus rougeoleux représentatifs des cas et des flambées. Les isolements viraux sont une source inépuisable de matériel génétique, disponible pour des études moléculaires, épidémiologiques et biologiques détaillées. Le réseau recommande l'utilisation de cellules Vero/hSLAM pour l'isolement des virus. Contrairement aux cellules B95a, les cellules Vero/hSLAM n'excrètent pas de virus Epstein-Barr, et, par conséquent, il n'est pas indispensable de faire voyager la lignée cellulaire comme une substance infectieuse. Les cellules Vero/hSLAM sont aussi sensibles que les cellules B95a pour l'isolement du virus rougeoleux à partir des prélèvements cliniques et elles peuvent également servir à l'isolement du virus rubéoleux. Le réseau mondial OMS de laboratoires pour la rougeole et la rubéole fournira les cellules Vero/hSLAM et les protocoles d'utilisation.

Ce rapport a pour but de mettre à jour la liste des génotypes de virus rougeoleux et des séquences de référence de l'OMS reconnus et d'actualiser la répartition mondiale des génotypes de virus rougeoleux. Avec cette mise à jour, le nombre de génotypes reconnus passe de 22 à 23.

Nouveau génotype de virus rougeoleux et modification de statut

La liste des génotypes de virus rougeoleux reconnus par l'OMS et des souches de référence correspondant à chaque génotype est donnée au *Tableau 1*. Les tableaux des précédents rapports ont été révisés pour inclure dans celui-ci le nouveau génotype D10. Les virus de génotype D10 ont été décelés au cours des enquêtes de surveillance virologique de référence en Ouganda, de 2000 à 2002. Tous les virus isolés en Ouganda appartenaient à ce nouveau génotype, lequel n'a encore été décelé dans aucun autre pays africain. Les virus isolés dans certains pays qui jouxtent l'Ouganda, notamment le Kenya, la République démocratique du Congo, et le Soudan, appartenaient aux génotypes D4, B3 et B2. L'écart minimal des séquences nucléotidiques entre les virus de l'Ouganda et la souche de référence la plus proche, le génotype D2, était de 3,1% pour le gène N et de 2,6% pour le gène H. La souche de référence du génotype D10 est la souche MVi/Kampala.UGA/51.00/1 et les données concernant les séquences des gènes N et H ont été déposées à la GenBank. Des virus appartenant au génotype D10 ont été importés au Royaume-Uni à partir du Kenya au cours de 2003.

Les génotypes qui n'ont pas été décelés pendant 15 ans sont considérés comme inactifs, avec toutefois comme réserve que les activités de surveillance virologique sont incomplètes dans de nombreuses parties du monde. Le génotype B2 était antérieurement inscrit dans la liste des virus inactifs; toutefois, des virus de génotype B2 ont été isolés récemment chez des patients atteints de rougeole en Angola et en République démocratique du Congo ainsi qu'en Afrique du Sud chez des cas importés. Avant ces découvertes récentes, la dernière identification du génotype B2 datait du début des années 1980 au

Table 1 **Reference strains to be used for genetic analysis of wild-type measles viruses: 2005**
 Tableau 1 **Souches de référence pour l'analyse génétique des virus rougeoleux sauvages: 2005**

Genotype – Génomotype	Status ^a – Activité ^a	Reference strains (MVi) ^b – Souche de référence (MVi) ^b	H gene accession ^c – Accession au gène H ^c	N gene accession – Accession au gène N
A	Active	Edmonston-wt.USA/54	U03669	U01987
B1	Inactive	Yaounde.CAE/12.83 «Y-14»	AF079552	U01998
B2	Active	Libreville.GAB/84 «R-96»	AF079551	U01994
B3	Active	New York.USA/94 Ibadan.NIE/97/1	L46752AJ239133	L46753AJ232203
C1	Active	Tokyo.JPN/84/K	AY047365	AY043459
C2	Active	Maryland.USA/77 «JM»Erlangen.DEU/90 «WTF»	M81898Z80808	M89921X84872
D1	Inactive	Bristol.UNK/74 (MVP)	Z80805	D01005
D2	Active	Johannesburg.SOA/88/1	AF085198	U64582
D3	Active	Illinois.USA/89/1 «Chicago-1»	M81895	U01977
D4	Active	Montreal.CAN/89	AF079554	U01976
D5	Active	Palau.BLA/93Bangkok.THA/93/1	L46757AF009575	L46758AF079555
D6	Active	New Jersey.USA/94/1	L46749	L46750
D7	Active	Victoria.AUS/16.85Illinois.USA/50.99	AF247202AY043461	AF243450AY037020
D8	Active	Manchester.UNK/30.94	U29285	AF280803
D9	Active	Victoria.AUS/12.99	AY127853	AF481485
D10	Active	Kampala.UGA/51.00/1	AY923213	AY923185
E	Inactive	Goettingen.DEU/71 «Braxator»	Z80797	X84879
F	Inactive	MVs/Madrid.SPA/94 SSPE	Z80830	X84865
G1	Inactive	Berkeley.USA/83	AF079553	U01974
G2	Active	Amsterdam.NET/49.97	AF171231	AF171232
G3	Active	Gresik.INO/17.02	AY184218	AY184217
H1	Active	Hunan.CHN/93/7	AF045201	AF045212
H2	Active	Beijing.CHN/94/1	AF045203	AF045217

^a Active genotypes that have been isolated within the past 15 years. – Génomotypes actifs isolés au cours des 15 dernières années.

^b WHO name; other names that have been used in the literature appear in quotation marks. – Nom OMS ; les autres noms utilisés dans la littérature apparaissent entre guillemets.

^c Sequences available at GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) or from WHO strain banks. – Séquences disponibles auprès de la GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) ou des banques de souches OMS.

been designated as an active genotype (Table 1). Presumably, genotype B2 viruses have been continuously circulating in parts of western Africa but had not been detected because of inadequate virological surveillance.

Global distribution of genotypes

Measles has been eliminated from many parts of the world. However, sporadic cases and outbreaks continue to occur in these countries via importation of acute measles cases. Genotypes associated with imported cases of measles in 2004–2005 include: in the United States, D3, D4, D6, D8, D9 and H1; in Mexico, D9 and H1; in Canada, D4, D6, D9 and H1; in the United Kingdom, D3, D4, D5, D7, D8 and D9; in Japan, D9; in Australia, D4, D5, D8, D9, G2, G3 and H1; in central Europe, D4 and D8; and in Bulgaria and the Russian Federation, H1. Based on the travel history of the index cases, the known sources of the imported genotypes were: D3 from the Philippines and Sri Lanka; D4 from Germany, India, Ireland, Jamaica, Pakistan, Romania, Spain, Thailand and Yemen; D5 from France and Thailand; D6 from Armenia; D7 from Bangladesh; D8 from Bangladesh and India; D9 from Indonesia, Malaysia and the United States; H1 from China and Japan; G2 from Singapore; and G3 from Indonesia.

Virological surveillance activities have expanded since the previous report in 2003, and Table 2 has been updated to list the genotypes detected in countries that have not yet reported elimination of measles. These genotypes were detected from sporadic cases and outbreaks and, in some cases, represent an endemic genotype (or endemic genotypes). The data reported in Table 2 are a compilation of results obtained over the past 5 years and may not reflect the current measles situation in a particular country.

Gabon. Le génotype B2 est maintenant désigné comme un génotype actif (Tableau 1). Il est probable que les virus de génotype B2 ont continué à circuler dans certaines zones d'Afrique de l'Ouest, sans être décelés en raison des manques de la surveillance virologique.

Répartition mondiale des génotypes

La rougeole a été éliminée de nombreuses régions du monde. Cependant, des cas sporadiques et des flambées continuent à se produire dans ces pays par importation de cas aigus de rougeole. Les génotypes associés aux cas importés de rougeole en 2004–2005 sont les suivants: aux Etats-Unis: D3, D4, D6, D8, D9 et H1; au Mexique, D9 et H1; au Canada, D4, D6, D9 et H1; au Royaume-Uni: D3, D4, D5, D7, D8 et D9; au Japon: D9; en Australie: D4, D5, D8, D9, G2, G3 et H1; en Europe centrale: D4 et D8; en Bulgarie et dans la Fédération de Russie: H1. Compte tenu des antécédents de voyage des cas indicateurs, l'origine connue des génotypes importés est la suivante: Philippines et Sri Lanka pour D3; Allemagne, Inde, Irlande, Jamaïque, Pakistan, Roumanie, Espagne, Thaïlande et Yémen pour D4; France et Thaïlande pour D5; Arménie pour D6; Bangladesh pour D7; Bangladesh et Inde pour D8; Indonésie, Malaisie et Etats-Unis pour D9; Chine et Japon pour H1; Singapour pour G2; Indonésie pour G3.

Les activités de surveillance virologique se sont développées depuis le précédent rapport de 2003, et le Tableau 2 a été mis à jour pour indiquer les génotypes décelés dans des pays où l'élimination de la rougeole n'a pas encore été notifiée. Ces génotypes ont été identifiés chez des cas sporadiques et pendant des flambées et représentent parfois un génotype endémique (ou des génotypes endémiques). Les données du Tableau 2 sont une compilation des résultats obtenus au cours des 5 dernières années et peuvent ne pas refléter la situation actuelle de la rougeole dans un pays particulier.

Table 2 **Reported measles genotypes in countries that have not eliminated measles transmission: 2000–2005**
 Tableau 2 **Génotype des virus rougeoleux signalés dans des pays qui n'ont pas éliminé la transmission rougeoleuse: 2000-2005**

Genotype – Génotype	Countries not yet reporting measles elimination – Pays qui n'ont pas encore rapporté l'élimination de la rougeole
B2	Angola, Democratic Republic of the Congo – Angola, République démocratique du Congo
B3	Congo, Democratic Republic of the Congo, Cameroon, Gambia, Ghana, Libyan Arab Jamahiriya, Niger, Nigeria, Sudan – Congo, République démocratique du Congo, Cameroun, Gambie, Ghana, Jamahiriya arabe libyenne, Niger, Nigéria, Soudan
C2	Morocco – Maroc
D2	Botswana, Lesotho, Malawi, Namibia, South Africa, Zimbabwe – Botswana, Lesotho, Malawi, Namibie, Afrique du Sud, Zimbabwe –
D3	Papua New Guinea, the Philippines – Papaousie-Nouvelle-Guinée, Philippines
D4	Botswana, Ethiopia, India, Iran (Islamic Republic of), Kenya, Nepal, Pakistan, Russian Federation, South Africa, Sudan, Syrian Arab Republic, Zimbabwe – Botswana, Ethiopie, Inde, Iran (République islamique d'), Kenya, Népal, Pakistan, Fédération de Russie, Afrique du Sud, Soudan, République arabe syrienne, Zimbabwe
D5	Cambodia, Thailand – Cambodge, Thaïlande
D6	Russian Federation, Turkey – Fédération de Russie, Turquie
D7	France, Germany, India, Italy – France, Allemagne, Inde, Italie
D8	Bangladesh, India, Nepal – Bangladesh, Inde, Népal
D9	Indonesia, Japan – Indonésie, Japon
D10	Uganda – Ouganda
G2	Indonesia, Malaysia, Thailand – Indonésie, Malaisie, Thaïlande
G3	Indonesia, Timor-Leste – Indonésie, Timor-Leste
H1	China, Japan, Republic of Korea, Mongolia, Viet Nam – Chine, Japon, Corée, Mongolie, Viet Nam
H2	Viet Nam – Viet Nam

Continuing updates and data reporting

A citation list for measles molecular epidemiology is available at the WHO measles strain bank at the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/measles>). Information about European genotypes, including sequence data, can also be obtained from the web site sponsored by the European Commission Partnership Project known as Enhanced Laboratory Surveillance of Measles (ELSM partners may access at <http://www.elsm.net/>).

One of the recommendations from the Second WHO Global Measles Laboratory Meeting held in Cape Town, South Africa, in 2003 was that results of genetic characterization of wild-type viruses should be reported to the regional laboratory coordinator, WHO headquarters and representatives of WHO measles strain banks within 3 months of sequence data being completed. However, the recommendations from the Third WHO Global Measles and Rubella Laboratory Network Meeting held in Geneva, Switzerland, in 2005 emphasized the importance of reporting genotype information as quickly as possible.

Laboratories are encouraged to deposit sequence results in GenBank and to ensure that the sequences are properly annotated and contain the minimum amount of sequence data (450 nucleotides). During an outbreak, only representative sequences should be submitted. Reporting to other regional, local or institutional databases is also encouraged, particularly if these databases capture epidemiological information that is not available on the sequence databases. Laboratories are requested to notify the WHO measles strain bank at the CDC prior to submitting proposals for new genotypes to be recognized. This is the only means to prevent duplication of genotype designations and to avoid confusion in the literature. Reporting sequence data to GenBank and consulting with WHO measles strain banks will not jeopardize subsequent publication. Those who submit sequence information are reminded to use the standardized ISO3 country codes (available at [### Mises à jour permanentes et notification des données](http://</p>
</div>
<div data-bbox=)

Une liste de référence pour l'épidémiologie moléculaire de la rougeole est disponible auprès de l'OMS et de la banque de souches de l'OMS aux Centers for Disease Control and Prevention (Etas-Unis) (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/measles>). Des renseignements sur les génotypes européens, y compris sur les séquences, peuvent être obtenus sur le site Web parrainé par le projet de surveillance renforcée de la rougeole au laboratoire (ELSM: Enhanced Laboratory Surveillance of Measles) en partenariat avec la Commission européenne; les partenaires peuvent accéder au site à l'adresse <http://www.elsm.net/>.

L'une des recommandations formulées lors de la deuxième réunion des laboratoires pour la rougeole qui s'est tenue à Cape Town, en Afrique du Sud, en 2003, est que le résultat de la caractérisation génétique des virus sauvages doit être notifié au coordinateur du laboratoire régional, au Siège de l'OMS, et aux représentants des banques OMS de souches de virus rougeoleux dans les 3 mois qui suivent le séquençage complet. Toutefois, les recommandations de la troisième réunion du réseau mondial de laboratoires pour la rougeole qui s'est tenue en 2005 ont souligné l'importance de la rapidité des notifications concernant les génotypes.

Les laboratoires sont invités à déposer les résultats du séquençage à la GenBank et à vérifier que ces séquences sont convenablement annotées et contiennent la quantité nécessaire minimale de nucléotides (450). Au cours d'une flambée, seules les séquences représentatives doivent être soumises. La notification à d'autres bases de données régionales, locales ou institutionnelles est également encouragée, en particulier si ces bases recueillent des informations épidémiologiques qui ne sont pas disponibles dans les bases de données sur les séquences. Il est demandé aux laboratoires de notifier les nouveaux génotypes à la banque OMS de souches rougeoleuses des Centers for Disease Control and Prevention (Etats-Unis) avant de soumettre des publications où ils sont proposés. C'est le seul moyen d'éviter une duplication des désignations des génotypes et la confusion dans la littérature. La notification des données du séquençage à la GenBank et la consultation des banques l'OMS de souche de virus rougeoleux de n'a pas de conséquence nuisible sur la publication ultérieure. Il est rappelé que les informations

www.fao.org/countryprofiles/iso3list.asp) in the WHO name for each viral isolate or sequence. ■

concernant les séquences doivent utiliser le code normalisé ISO3 pour désigner les pays (voir à l'adresse: <http://www.fao.org/countryprofiles/iso3list.asp>) dans le nom OMS de chaque isolement viral ou séquence. ■