



## Contents

- 481 Progress in eliminating onchocerciasis in the WHO Region of the Americas: Advances in reaching the last endemic communities of the South Focus in the Bolivarian Republic of Venezuela
- 485 Update: circulation of active genotypes of measles virus and recommendations for use of sequence analysis to monitor viral transmission

## Sommaire

- 481 Progrès vers l'élimination de l'onchocercose dans la Région OMS des Amériques: avancées pour protéger les dernières communautés d'endémie du foyer sud de la République bolivarienne du Venezuela
- 485 Mise à jour sur la circulation des génotypes actifs du virus rougeoleux et recommandations d'utilisation de l'analyse de séquence pour surveiller la transmission virale

### Progress in eliminating onchocerciasis in the WHO Region of the Americas: Advances in reaching the last endemic communities of the South Focus in the Bolivarian Republic of Venezuela

Human onchocerciasis (river blindness) is caused by the parasitic worm *Onchocerca volvulus*, transmitted by *Simulium* black flies that breed in fast-flowing rivers and streams. In the human host, adult male and female *O. volvulus* worms become encapsulated in subcutaneous fibrous “nodules”, and fertilized females produce embryonic microfilariae that migrate to the skin, where the black fly vectors ingest them during a blood meal. In the vector, the microfilariae develop into the infectious third larval stage, at which time they can be transmitted to the next human host via subsequent bites. The parasite has no environmental reservoir or natural nonhuman hosts. Microfilariae cause severe itching and disfiguring skin disease, and they may enter the eye, causing vision loss and blindness in some individuals. Ivermectin (Mectizan®) is a safe, effective oral microfilaricide that Merck Sharp and Dohme has donated<sup>1</sup> since 1987 to control or eliminate onchocerciasis through repeated community-wide mass drug administration (MDA). The drug rapidly kills microfilariae, and repeated rounds of treatment with high coverage can permanently stop transmission by increasing the mortality of adult worms.

The Onchocerciasis Elimination Program for the Americas (OEPA)<sup>2</sup> was created at the end of 1993 following a resolution of

### Progrès vers l'élimination de l'onchocercose dans la Région OMS des Amériques: avancées pour protéger les dernières communautés d'endémie du foyer sud de la République bolivarienne du Venezuela

L'onchocercose (cécité des rivières) est provoquée par *Onchocerca volvulus*, un ver parasitaire transmis par des simulies (*Simulium*) qui se reproduisent dans les rivières et les cours d'eau rapides. Chez l'hôte humain, les vers adultes *O. volvulus* mâles et femelles s'encapsulent dans des «nodules» fibreux sous-cutanés et les femelles fécondées produisent des microfilaries embryonnaires qui migrent vers la peau, où elles sont ingérées par des simulies vectrices lors d'un repas de sang. À l'intérieur du vecteur, les microfilaries se développent jusqu'au troisième stade larvaire infectieux et peuvent alors se transmettre au prochain hôte humain par une nouvelle piqûre. Le parasite n'a ni réservoir environnemental, ni hôte naturel non humain. Les microfilaries sont à l'origine de démangeaisons sévères et de maladies cutanées défigurantes, et peuvent pénétrer dans l'œil, entraînant une perte de vision, voire une cécité, chez certaines personnes. L'ivermectine (Mectizan®) est un microfilaricide sûr et efficace administré par voie orale, qui est fourni à titre de don par Merck Sharp and Dohme<sup>1</sup> depuis 1987 pour combattre ou éliminer l'onchocercose par le biais de campagnes répétées d'administration de masse de médicaments (AMM) à l'échelle communautaire. Ce médicament tue rapidement les microfilaries et, s'il est administré dans le cadre de tournées répétées avec une couverture thérapeutique élevée, il peut interrompre la transmission et accroître la mortalité des vers adultes.

Le Programme pour l'élimination de l'onchocercose dans les Amériques (OEPA)<sup>2</sup> a été créé à la fin de 1993 par une résolution du Conseil

<sup>1</sup> Known as Merck & Co. Inc. in Canada and the United States of America.

<sup>2</sup> Sauerbrey M et al. Progress toward elimination of onchocerciasis in the Americas. *Int Health*. 2018;10(Suppl\_1):i71–i78 (doi: 10.1093/inthealth/ihx039).

<sup>1</sup> Connu sous le nom de Merck & Co. Inc. au Canada et aux États-Unis d'Amérique.

<sup>2</sup> Sauerbrey M. et al. Progress toward elimination of onchocerciasis in the Americas, *International Health*, Volume 10, Issue suppl\_1, March 2018, Pages i71–i78 (<https://doi.org/10.1093/inthealth/ihx039>).

the Directing Council of the Pan American Health Organization in 1991 to eliminate onchocerciasis from the Americas. OEPA's objectives are to provide technical and supplemental financial assistance to the elimination programmes of the six endemic countries: Brazil, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico and Venezuela (the Bolivarian Republic of). OEPA was initially supported by the River Blindness Foundation and later (in 1996) by The Carter Center. The regional initiative has been successful, and WHO has since verified the elimination of onchocerciasis transmission in 4 countries: Colombia (2013), Ecuador (2014), Mexico (2015) and Guatemala (2016). The Ministry of the Popular Power for Health of Venezuela announced elimination of transmission of the parasite in 2 of 3 transmission zones (foci) in that country.

The 538 517 inhabitants of these formerly endemic areas represent a 94% reduction in the original regional at-risk population for onchocerciasis.<sup>3</sup> The remaining 6% (35 518 individuals) reside in the Yanomami focus area (YFA), a Brazil-Venezuela cross-border transmission zone named for the nomadic indigenous population. The YFA consists of the contiguous Brazilian Amazonas focus (273 communities with a population at risk of 18 000 individuals) and the Venezuelan South focus (381 communities with a population at risk of 17 518 individuals). These 654 communities are scattered over approximately 230 000 km<sup>2</sup> of Amazon savannah and rainforest.

The OEPA strategy has been to provide effective ivermectin MDA in treatment rounds given at least semi-annually. An effective treatment round is one in which >85% of the eligible population is reached. Pregnant women, women in the first week of lactation, people with chronic debilitating diseases and young children (<90 cm height or <5 years, or <15 kg body weight) are not eligible for treatment. Experience in the Americas has shown that an average of 20 effective treatment rounds is required to eliminate transmission (OEPA, unpublished).

### Ivermectin treatment and impact on the YFA in 2021

In 2021, the COVID-19 pandemic continued to affect administrative processes and resources for MDA in both the Brazil Amazonas Focus and the Venezuela South Focus. Amazonas failed to reach its semiannual treatment goal in both rounds in 2021 (72% of its eligible population during the first and 64% during the second), and the South Focus failed in the first treatment round (47%) but succeeded in the second (88%).

An analysis of YFA treatment coverage up to 2021 showed that 102 (15.6%) communities had received only 0–10 effective treatment rounds and were therefore

directeur de l'Organisation panaméricaine de la Santé en 1991 afin d'éliminer l'onchocercose des Amériques. Ses objectifs sont de fournir un appui technique et financier complémentaire aux programmes d'élimination des 6 pays d'endémie: le Brésil, la Colombie, l'Équateur, le Guatemala, le Mexique et la République bolivarienne du Venezuela. L'OEPA a été soutenu à l'origine par la River Blindness Foundation et plus tard (en 1996) par le Carter Center. L'initiative régionale a été couronnée de succès et l'OMS a depuis vérifié l'élimination de la transmission de l'onchocercose dans 4 pays: la Colombie (2013), l'Équateur (2014), le Mexique (2015) et le Guatemala (2016). Le Ministère vénézuélien du pouvoir populaire pour la santé a annoncé l'élimination de la transmission du parasite dans 2 des 3 zones de transmission (foyers) du pays.

Les 538 517 personnes de ces anciennes zones d'endémie représentent 94% de la population régionale initialement à risque.<sup>3</sup> Les 6% restants (35 518 personnes) vivent dans la zone Yanomami, une zone de transmission transfrontalière (entre la République bolivarienne du Venezuela et le Brésil) qui tire son nom de la population autochtone nomade vivant là. Cette zone comprend le foyer contigu de l'Amazonas au Brésil (273 communautés avec une population à risque de 18 000 personnes) et le foyer sud de la République bolivarienne du Venezuela (381 communautés avec une population à risque de 17 518 personnes). Ces 654 communautés sont dispersées sur un territoire d'environ 230 000 km<sup>2</sup> de savane et de forêt humide amazonienne.

La stratégie de l'OEPA a consisté à mener des AMM efficaces avec l'ivermectine dans le cadre de tournées de traitement effectuées au moins tous les 6 mois. Une tournée est dite efficace lorsqu'une couverture ≥85% des populations pouvant bénéficier de ce traitement est atteinte. Les femmes enceintes, les femmes dans leur première semaine de lactation, les personnes avec des maladies chroniques débilitantes et les jeunes enfants (<90 cm ou <5 ans, ou de poids <15 kg) ne sont pas admissibles au traitement. L'expérience dans les Amériques a montré que 20 tournées de traitement efficaces représentent le nombre moyen nécessaire pour l'élimination de la transmission (données OEPA, non publiées).

### Traitement par l'ivermectine et incidence pour la zone Yanomami en 2021

En 2021, la pandémie de COVID-19 a continué d'entraver les processus administratifs et les ressources pour les campagnes d'administration de masse de médicaments, à la fois dans le foyer brésilien de l'Amazonas et le foyer vénézuélien sud. L'Amazonas n'a pas réussi à atteindre son objectif de traitement semestriel pour les deux tournées de 2021 (72% de la population admissible au cours de la première tournée et 64% au cours de la seconde tournée). Le foyer sud n'a pas atteint l'objectif pour la première tournée de traitement (47%) mais a réussi la seconde (88%).

Une analyse de la couverture thérapeutique dans la zone Yanomami menée jusqu'en 2021 a montré que 102 (15,6%) communautés n'ont bénéficié que de 0 à 10 tournées de traitement

<sup>3</sup> Définie comme la population totale actuelle de la zone Yanomami, à laquelle s'ajoutent les populations totales des anciennes zones d'endémie rapportées au moment de l'élimination.

<sup>3</sup> Définie comme la population totale actuelle de la zone Yanomami, à laquelle s'ajoutent les populations totales des anciennes zones d'endémie rapportées au moment de l'élimination.

considered of high priority for 2022 MDA activities, i.e., that distribution of treatment to these communities would be scheduled first and coverage  $\geq 85\%$  should always be attained. Another 182 (27.8%) communities had received 11–19 effective treatment rounds and were considered a medium priority. Transmission was considered to be continuing in these 284 high- and medium-priority communities. Transmission was considered to have been interrupted in 370 (56.6%) communities that had received  $\geq 20$  effective treatment rounds, which were considered of low priority for 2022 MDA. *Table 1* shows the populations and communities in the 3 categories by country and for the YFA. A limitation of this analysis is that disaggregated data on community treatment first became available in 2003 for the Venezuela South Focus and in 2010 for the Brazil Amazonas Focus. MDA was launched in both foci in 1995. Thus, the effective community treatment rounds data presented in *Table 1* are underestimates.

### 2020–2021 advances in reaching the final endemic communities of the South Focus in the Bolivarian Republic of Venezuela

*Completion of remote sensing analyses to identify unknown communities:* Remote sensing has been used in South Focus since 2015 to identify communities previously unknown to the health system, and 24 new endemic communities have been found. At the 31st Inter American Conference on Onchocerciasis (IACO), held virtually on 3–4 November 2021, representatives of the

efficaces, et ont donc été considérées comme hautement prioritaires pour les activités d'AMM de 2022 (autrement dit, il convient de programmer les opérations de distribution de traitements prioritairement en faveur de ces communautés et d'atteindre systématiquement un taux de couverture  $\geq 85\%$ ); 182 (27,8%) communautés ont bénéficié de 11 à 19 tournées de traitement efficaces et ont reçu le statut de priorité moyenne. Dans l'ensemble de ces 284 communautés à priorité élevée et moyenne, la transmission a été considérée comme persistante. On a présumé une interruption de transmission dans 370 (56,6%) communautés ayant reçu  $\geq 20$  tournées de traitement efficaces; une priorité faible leur a été attribuée pour l'AMM de 2022. Le *Tableau 1* présente les populations et les communautés selon 3 catégories, par pays et pour la zone Yanomami. Cette analyse est toutefois limitée par le fait que les données ventilées relatives aux tournées d'AMM à l'échelle communautaire sont devenues disponibles pour la première fois en 2003 pour le foyer sud du Venezuela et en 2010 pour le foyer de l'Amazonas au Brésil. Or l'administration de masse de médicaments a été lancée dans ces deux foyers en 1995. Par conséquent, les données relatives aux tournées de traitement efficaces par communauté, présentées dans le *Tableau 1*, sont sous estimées.

### Avancées de 2020-2021 pour protéger les dernières communautés d'endémie du foyer sud en République bolivarienne du Venezuela

*Achèvement des analyses de télédétection à des fins d'identification des communautés inconnues:* depuis 2015, la télédétection a été utilisée dans le foyer sud afin d'identifier les communautés inconnues du système de santé, et 24 nouvelles communautés d'endémie ont été détectées. Lors de la 31<sup>e</sup> Conférence interaméricaine sur l'onchocercose (IACO), qui s'est tenue virtuellement les 3 et 4 novembre 2021, les représentants des programmes

Table 1 Treatment priorities for 2022 according to the number of effective (coverage  $>85\%$ ) MDA rounds delivered (as of 2021)

Tableau 1 Priorités de traitement pour 2022, en fonction du nombre de tournées d'AMM efficaces (couverture  $>85\%$ ) réalisées (en 2021)

	Population of communities at risk – Population de communautés à risque						Total
	Low priority – Priorité faible		Medium priority – Priorité moyenne		High priority – Priorité élevée		
	No.	%	No.	%	No.	%	
South Focus of Venezuela – Foyer sud du Venezuela	11 571	66.1	3 090	17.6	2 857	16.3	17 518
	234	61.4	77	20.2	70	18.4	381
Amazonas Focus of Brazil – Foyer de l'Amazonas du Brésil	9 917	55.1	6 153	34.2	1 930	10.7	18 000
	136	49.8	105	38.5	32	11.7	273
<b>Total</b>	<b>21 488</b>	<b>60.5</b>	<b>9 243</b>	<b>26.0</b>	<b>4 787</b>	<b>13.5</b>	<b>35 518</b>
	<b>370</b>	<b>56.6</b>	<b>182</b>	<b>27.8</b>	<b>102</b>	<b>15.6</b>	<b>654</b>

Low priority:  $\geq 20$  effective ivermectin treatment rounds (transmission suspected to be interrupted) – Priorité faible:  $\geq 20$  tournées de traitement efficaces par l'ivermectine (transmission présumée interrompue)

Medium priority: 11–19 effective ivermectin treatment rounds (risk of ongoing transmission) – Priorité moyenne: 11-19 tournées de traitement efficaces par l'ivermectine (risque de transmission persistante)

High priority: 0–10 effective ivermectin treatment rounds (highest risk of ongoing transmission) – Priorité élevée: 0-10 tournées de traitement efficaces par l'ivermectine (risque maximal de transmission persistante)

national programme declared that the inventory of communities in the South Focus had been completed; however, because of the nomadic nature of the Yanomami people, communities in both Venezuela and Brazil often divide or merge, move within and between countries and change their names. The data management systems of both countries must address such factors to maintain a continuous record of ivermectin MDA.

*The Siapa landing strip:* A landing strip was built in the remote subarea of Alto Siapa between October 2019 and October 2021 for the landing and take-off of small fixed-wing planes. The 370-m airstrip will allow health teams to visit 16 under-served communities (population, 707) regularly. These communities, some of which were discovered by remote sensing only recently, have received only 0–10 effective treatment rounds. In 2022, all these high-priority communities will be treated quarterly to increase the number of effective treatment rounds.

### Editorial note

Completion of the community inventory by remote sensing and construction of a landing strip for small fixed-wing planes in the Alto Siapa subarea were landmark events not only for Venezuela's South Focus but also for the entire regional initiative to eliminate onchocerciasis transmission. The 31st IACO congratulated Venezuela on accomplishing these tasks and agreed that the programme should attempt to provide quarterly ivermectin MDA treatment to all high-priority communities in 2022.

Stratified analysis of effective treatment rounds in the YFA and classification of communities into high, medium and low priority (according to the experience of other successful programmes in the Americas) shows that only 14 030 people (39.5% of the YFA population) remain at risk for active transmission of onchocerciasis. This represents just 2% of the original population at risk for onchocerciasis in the Americas Region.

### Disclaimer

Some of the activities described in this report were made possible with the support of the United States Agency for International Development (USAID). The contents are the sole responsibility of The Carter Center under cooperative agreement No. 7200AA20CA00015 and do not necessarily reflect the views of USAID or the US Government (<https://www.neglecteddiseases.gov/new-award-announcement-achieve-onchocerciasis-elimination-in-the-americas-achieve-oea/>). ■

nationaux déclaraient que l'inventaire des communautés du foyer sud était terminé. Cependant, compte tenu des habitudes migratoires de la population de la zone Yanomami, il est courant que les communautés, à la fois au Venezuela et au Brésil, se divisent, fusionnent, se déplacent au sein des pays ou d'un pays à l'autre et changent leur nom. Les systèmes de gestion des données des 2 programmes doivent faire face à ces complexités en vue de maintenir un enregistrement continu des activités d'administration de masse d'ivermectine.

*Piste d'atterrissage de Siapa:* Une piste d'atterrissage a été construite dans la sous région éloignée d'Alto Siapa entre octobre 2019 et octobre 2021 pour l'atterrissage et le décollage de petits appareils à voilure fixe. La piste de 370 mètres de long permettra aux équipes de santé de visiter régulièrement 16 communautés mal desservies (707 habitants). Ces dernières, dont certaines ont seulement été découvertes très récemment au cours des études de télédétection, n'ont bénéficié que de 0 à 10 tournées de traitement efficaces. En 2022, l'ensemble de ces communautés hautement prioritaires seront traitées chaque trimestre afin d'augmenter le nombre de tournées de traitement efficaces.

### Note de la rédaction

L'achèvement de l'inventaire des communautés grâce à la télédétection, ainsi que la construction d'une piste d'atterrissage dans la sous région d'Alto Siapa pour les petits appareils à voilure fixe, représentent des événements historiques non seulement pour le foyer sud du Venezuela mais également pour l'ensemble de l'initiative régionale visant à éliminer la transmission de l'onchocercose. La 31<sup>e</sup> Conférence interaméricaine sur l'onchocercose a félicité la République bolivarienne du Venezuela pour l'accomplissement de ces tâches et a convenu avec le programme qu'il devait tenter d'assurer une tournée d'AMM avec l'ivermectine chaque trimestre dans tous les villages hautement prioritaires en 2022.

L'analyse stratifiée des tournées de traitement efficaces dans la zone Yanomami et la classification des communautés selon la priorité («élevée», «moyenne» ou «faible», en fonction de l'expérience d'autres programmes probants dans les Amériques) montrent que seules 14 030 personnes (39,5%) de la zone Yanomami restent exposées à une transmission active de l'onchocercose. Ce nombre ne représente que 2% de l'ensemble de la population initiale à risque dans la Région des Amériques.

### Clause de non-responsabilité

Certaines des activités décrites dans ce rapport ont été rendues possibles grâce au soutien du de l'Agence des États-Unis pour le Développement international (USAID). Le contenu relève de la seule responsabilité du Carter Center dans le cadre de l'accord de coopération n° 7200AA20CA00015 et ne reflète pas nécessairement les opinions de l'USAID ou du Gouvernement des États-Unis (<https://www.neglecteddiseases.gov/new-award-announcement-achieve-onchocerciasis-elimination-in-the-americas-achieve-oea/>). ■

## Update: circulation of active genotypes of measles virus and recommendations for use of sequence analysis to monitor viral transmission

D. Williams,<sup>a</sup> A. Penedos,<sup>a</sup> B. Bankamp,<sup>b\*</sup> R. Anderson,<sup>b\*</sup> J. Hübschen,<sup>c</sup> M. Ben Mamou,<sup>d</sup> A. Beck,<sup>b\*</sup> D. Brown,<sup>f</sup> G. Rey,<sup>g</sup> R. Evans,<sup>h</sup> A. Ghoniem,<sup>i</sup> L. Sangal,<sup>j</sup> C. Byabamazima,<sup>k</sup> A. Dosseh,<sup>k</sup> A. Kfutwah,<sup>k</sup> M. Mulders,<sup>e</sup> K. Brown<sup>a</sup> and PA. Rota<sup>b\*</sup>

Genetic characterization of wild-type measles viruses (MeVs) is a critical component of the global measles surveillance programme. Sequence data can be used to map the transmission of MeVs by allowing linkage of cases and outbreaks and revealing possible sources of importation.<sup>1</sup> An essential element of verification of measles elimination is documentation of  $\geq 12$  months with no continuous circulation of MeV in an area with a well-performing surveillance system; verification of measles elimination is achieved after  $\geq 36$  months of uninterrupted measles transmission.<sup>2</sup> Therefore, genetic characterization of circulating wild-type MeVs allows monitoring of progress towards regional elimination goals and provides evidence of lack of endemic circulation. This report provides an update since 2019<sup>3</sup> of the molecular epidemiology of measles, recommendations for interpreting the sequences of the 450 nucleotides that encode the 150 carboxy-terminal amino acids of the N protein (N-450) and a discussion of the limitations of use of N-450 to monitor transmission of MeV.

The WHO Global Measles and Rubella Laboratory Network (GMRLN) established standard methods for analysing the genetic characteristics of wild-type MeVs. Sequence analysis of the full-length haemagglutinin (H) and nucleoprotein (N) genes defined 24 genotypes, which represented the genetic diversity of MeV over time.<sup>4,5</sup> The usefulness of genotyping for monitoring measles transmission is now limited, however, because of the decreasing genetic diversity of MeV. Of the 24 genotypes of MeV recognized by WHO, 18 are now considered inactive, as they have not been detected in at least 10 years (*Table 1*). Genotype A is considered to be inactive; however, as all measles vaccine strains are of this genotype, its detection is one of the criteria for identifying vaccine reactions. Of the 6 genotypes currently defined as active, only 5, D8, B3, D9, H1 and D4, were reported to the WHO Global Measles Nucleotide Sequence Database (MeaNS)<sup>5</sup> in 2019; only 3, D8, B3 and D4, in 2020; and only 2, B3 and D8, in 2021.

## Mise à jour sur la circulation des génotypes actifs du virus rougeoleux et recommandations d'utilisation de l'analyse de séquence pour surveiller la transmission virale

D. Williams,<sup>a</sup> A. Penedos,<sup>a</sup> B. Bankamp,<sup>b\*</sup> R. Anderson,<sup>b\*</sup> J. Hübschen,<sup>c</sup> M. Ben Mamou,<sup>d</sup> A. Beck,<sup>b\*</sup> D. Brown,<sup>f</sup> G. Rey,<sup>g</sup> R. Evans,<sup>h</sup> A. Ghoniem,<sup>i</sup> L. Sangal,<sup>j</sup> C. Byabamazima,<sup>k</sup> A. Dosseh,<sup>k</sup> A. Kfutwah,<sup>k</sup> M. Mulders,<sup>e</sup> K. Brown<sup>a</sup> et PA. Rota<sup>b\*</sup>

La caractérisation génétique des virus rougeoleux sauvages est un élément essentiel du programme mondial de surveillance de la rougeole. Il est possible d'exploiter les données de séquence pour cartographier la transmission des virus rougeoleux, en établissant des liens entre les cas et les flambées épidémiques et en révélant de possibles sources d'importation de cas.<sup>1</sup> Dans le cadre de la vérification de l'élimination de la rougeole, la documentation de  $\geq 12$  mois sans circulation persistante du virus rougeoleux en présence d'un système de surveillance performant est l'un des éléments de preuve requis; la vérification de l'élimination de la rougeole se termine après  $\geq 36$  mois d'interruption de la transmission de la maladie.<sup>2</sup> Par conséquent, la caractérisation génétique des virus rougeoleux sauvages circulants permet de suivre les progrès accomplis vers la réalisation des objectifs d'élimination à l'échelle régionale et fournit les données probantes qui étayent l'absence de circulation endémique. Le présent rapport consiste en une mise à jour de l'épidémiologie moléculaire de la rougeole depuis 2019,<sup>3</sup> en la formulation de recommandations pour l'interprétation des séquences des nucléotides codant les 150 acides aminés carboxy-terminaux de la nucléoprotéine (N450) et en un débat concernant les limites de l'utilisation de la séquence N-450 pour surveiller la transmission du virus rougeoleux.

Le Réseau mondial OMS de laboratoires de la rougeole et de la rubéole (GMRLN) a établi des méthodes normalisées pour analyser les caractéristiques génétiques des virus rougeoleux sauvages. L'analyse de séquence complète du gène de l'hémagglutinine (H) et de la nucléoprotéine (N) a été utilisée pour définir 24 génotypes, représentant la diversité génétique du virus de la rougeole au cours du temps.<sup>4,5</sup> Toutefois, en raison de la diversité génétique décroissante du virus, l'utilité de la désignation du génotype pour surveiller la transmission de la rougeole est désormais limitée. Parmi les 24 génotypes viraux reconnus par l'OMS, 18 n'ont pas été détectés depuis au moins 10 ans et sont désormais considérés comme inactifs (*Tableau 1*). Le génotype A est considéré comme inactif, mais étant donné que toutes les souches de vaccin antirougeoleux appartiennent à ce génotype, sa détection est l'un des critères utilisés pour identifier les réactions postvaccinales. Sur les 6 génotypes actuellement considérés comme actifs seuls 5 (D8, B3, D9, H1 et D4) ont été notifiés dans la base de données mondiale des séquences nucléotidiques de la rougeole (MeaNS) de l'OMS<sup>5</sup> en

<sup>1</sup> Rota JS et al. Molecular epidemiology of measles virus: identification of pathways of transmission and implications for measles elimination. *J Infect Dis*, 1996;173(1):32–37.

<sup>2</sup> Vaccine preventable diseases surveillance standards: measles chapter. Geneva: World Health Organization, 2018 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd\\_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillance-vaccine-preventable-11-measles-r2.pdf?sfvrsn=6d8879f9\\_10&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillance-vaccine-preventable-11-measles-r2.pdf?sfvrsn=6d8879f9_10&download=true), accessed August 2022).

<sup>3</sup> Brown KE et al. Genetic characterization of measles and rubella viruses detected through global measles and rubella elimination surveillance, 2016–2018. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(26):587–591.

<sup>4</sup> Rota PA et al. Improving global virologic surveillance for measles and rubella. *J Infect Dis*, 2011;204(Suppl 1):S506–S513.

<sup>5</sup> Rota PA et al. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. *J Infect Dis*, 2011;204(Suppl 1):S514–S523.

<sup>1</sup> Rota JS et al. Molecular epidemiology of measles virus: identification of pathways of transmission and implications for measles elimination. *J Infect Dis*, 1996;173(1):32–37.

<sup>2</sup> Rougeole: Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018 (<https://www.who.int/fr/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-measles>, consulté en août 2022).

<sup>3</sup> Brown KE et al. Genetic characterization of measles and rubella viruses detected through global measles and rubella elimination surveillance, 2016–2018. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(26):587–591.

<sup>4</sup> Rota PA et al. Improving global virologic surveillance for measles and rubella. *J Infect Dis*, 2011;204(Suppl 1):S506–S513.

<sup>5</sup> Rota PA et al. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. *J Infect Dis*, 2011;204(Suppl 1):S514–S523.

Table 1 **Updated list of measles genotypes**  
 Tableau 1 **Liste mise à jour des génotypes de la rougeole**

Genotype – Génomotype	Last detected <sup>a</sup> – Dernière détection <sup>a</sup>	Reference strain – Souche de référence	GenBank H	GenBank N
A <sup>b</sup>	2008	MVi/Maryland.USA/0.54	U03669	U01987
A-Vac		Vaccine (Edmonston Zagreb)	xxxxxxx	xxxxxxx
B1 <sup>b</sup>	1983	MVi/Yaounde.CMR./12.83	AF079552	U01998
B2 <sup>b</sup>	2011	MVi/Libreville.GAB/0.84	L46753	U01994
B3	Current	MVi/New York.USA/0.94 MVi/Ibadan.NGA/0.97/1	L46752 AJ239133	L46753 AJ232203
C1 <sup>b</sup>	1992	MVi/Tokyo.JPN/0.84	AY047365	AY043459
C2 <sup>b</sup>	2007	MVi/Maryland.USA/0.77 MVi/Erlangen.DEU/0.90	M81898 Z80808	M89921 X84872
D1 <sup>b</sup>	1986	MVi/Bristol.GBR/0.74	Z80805	D01005
D2 <sup>b</sup>	2005	MVi/Johannesburg.ZAF/0.88/1	AF085498	U64582
D3 <sup>b</sup>	2004	MVi/Illinois.USA/0.89/1	M81895	U01977
D4	2020 (16)	MVi/Montreal.CAN/0.89	AF079554	U01976
D5 <sup>b</sup>	2009	MVi/Palau.PLW/0.93 MVi/Bangkok.THA/12.93/1	L46757 AF009575	L46758 AF079555
D6 <sup>b</sup>	2007	MVi/New Jersey.USA/0.94/1	L46749	L46750
D7 <sup>b</sup>	2007	MVi/Victoria.AUS/16.85 MVi/Illinois.USA/50.99	AF247202 AY043461	AF243450 AY037020
D8	Current – Actuel	MVi/Manchester.GBR/30.94	U29285	AF280803
D9	2019 (47)	MVi/Victoria.AUS/12.99	AY127853	AF481485
D10 <sup>b</sup>	2005	MVi/Kampala.UGA/51.00/1	AY923213	AY923185
D11 <sup>b</sup>	2010	MVi/Menglian.Yunnan.CHN/47.09	GU440576	GU440571
E <sup>b</sup>	1987	MVi/Goettingen.DEU/0.71	Z80797	X84879
F <sup>b</sup>	1994	MVs/Madrid.ESP/0.94 [SSPE]	Z80830	X84865
G1 <sup>b</sup>	1983	MVi/Berkeley.USA/0.83	AF079553	U01974
G2 <sup>b</sup>	2004	MVi/Amsterdam.NLD/49.97	AF171231	AF171232
G3	2014	MVi/Gresik.IDN/18.02	AY184218	AY184217
H1	2019 (38)	MVi/Hunan.CHN/0.93/7	AF045201	AF045212
H2 <sup>b</sup>	2003	MVi/Beijing.CHN/0.94/1	AF045203	AF045217

<sup>a</sup> Based on search of the MeaNS database on 23 August 2021. Excludes vaccine-derived strains and sequences derived from patients with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). Genotypes listed as Current were detected in the preceding 12 months. For genotypes D4, D9 and H1, the numbers in parentheses indicate the epidemiological week of last reported detection. – À partir d'une recherche dans la base de données MeaNS le 23 août 2021. À l'exclusion des souches dérivées des virus vaccinaux et des séquences issues de patients présentant une panencéphalite sclérosante subaiguë (PSS). Les génotypes répertoriés «actuel» ont été détectés au cours des 12 derniers mois. Pour les génotypes D4, D9 et H1, les nombres entre parenthèses indiquent la semaine épidémiologique de la dernière détection rapportée.

<sup>b</sup> Considered to be inactive; no reports in MeaNS in the past 10 years. – Considéré comme inactif; aucune notification dans MeaNS au cours des 10 dernières années.

Between 2018 and 2021, 97% of the 17 534 sequences reported to MeaNS were genotype D8 (67%) or genotype B3 (30%) (Table 2).

The standard genotyping protocol used in the GMRLN consists of analysis of the extent of sequence diversity in N-450, a highly variable region of the genome. MeVs with different genotype designations clearly represent separate chains of transmission; however, as a genotype contains multiple chains of viral transmission, analysis of genetic diversity within genotypes is also required for identification of transmission pathways, despite the reduction in the number of circulating genotypes. To label sequences within a genotype, each unique N-450 sequence submitted to the MeaNS database is assigned a distinct sequence identifier (DSID), in addition to the unique identifier assigned to each submission. DSIDs allow identification of submissions with identical N-450 sequences. Although GMRLN has not established a formal definition of a lineage of MeV, the term has often been used to describe recently diverged groups that may represent a single outbreak or one or more transmis-

2019; seuls 3 génotypes (D8, B3 et D4) en 2020; et seuls 2 (B3 et D8) en 2021. De 2018 à 2021, 97% des 17 534 séquences rapportées dans la base de données représentaient le génotype D8 (67%) ou le génotype B3 (30%) (Tableau 2).

Le protocole de génotypage normalisé utilisé par le GMRLN repose sur l'analyse du degré de diversité de la séquence N-450, une région hypervariable du génome. Les virus rougeoleux avec différentes désignations de génotype représentent clairement des chaînes de transmission distinctes. Cependant, comme un génotype contient de multiples chaînes de transmission virale, il est également nécessaire d'analyser la diversité génétique au sein des génotypes afin d'identifier les voies de transmission et ce, malgré la diminution du nombre de génotypes circulants. En vue de marquer les séquences au sein d'un génotype, chaque séquence N-450 unique soumise à la base de données MeaNS reçoit, outre l'identificateur unique attribué à la soumission, un identificateur de séquence distinct (DSID), lequel permet d'identifier les soumissions avec des séquences N-450 identiques. Bien que le GMRLN n'ait pas établi de définition formelle pour une «lignée» de virus rougeoleux, le terme a souvent été utilisé pour décrire des groupes divergents récents, susceptibles de concerner une flambée épidémique unique ou une ou plusieurs chaînes

Table 2 **Numbers of samples for measles genotyping submitted and 10 most frequently detected named strains reported to MeaNS in 2018–2021 (data updated on 24 June 2022)**

Tableau 2 **Nombre d'échantillons soumis pour les génotypes de la rougeole / 10 souches désignées les plus fréquemment détectées et rapportées dans la base MeaNS de 2018 à 2021 (données mises à jour le 24 juin 2022)**

Genotype – Génotype	2018	2019	2020	2021	Total
D8	3933	7506	1150	192	12 781
B3	3115	2137	388	242	5 882
H1	352	32	0	0	384
D4	19	6	63	0	88
D9	0	3	0	0	3
Total number of sequences reported – Nombre total de séquences rapportées	7419	9684	1601	434	19 138
Named strain – Souche désignée	2018	2019	2020	2021	Total
MVs/Gir Somnath.IND/42.16/ [D8]	1032	5038	401	67	6538
MVs/Dublin.IRL/8.16/ [B3]	1112	218	33	2	1365
MVs/Herborn.DEU/05.17/ [D8]	804	89	0	0	893
MVi/Marikina City.PHL/10.18/ [B3]	85	506	3	0	594
MVs/Saint Denis.FRA/36.17 [B3]	469	0	0	0	469
MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 [B3]	87	175	123	36	421
MVi/Hulu Langat.MYS/26.11/ [D8]	233	87	0	0	320
MVs/Dagon Seikkan.MMR/5.18 [D8]	50	251	14	0	315
MVs/Victoria.AUS/6.11/ [D8]	72	111	97	3	283
MVs/Samut Sakhon.THA/49.16 [D8]	187	48	0	0	235
Others from date range (n=20) – Autres, au cours de la période concernée (n=20)	1352	983	278	85	2698
<b>Total number (%) of sequences that matched a featured named strain – Nombre total de séquences correspondant à une souche désignée (ci dessus) (%)</b>	<b>5914 (80%)</b>	<b>7971 (82%)</b>	<b>1054 (66%)</b>	<b>254 (59%)</b>	<b>15 193 (79%)</b>

sion chains. Therefore, the current concept of a lineage would include one or more DSIDs.

As the MeV sequences currently reported belong to only 2 genotypes, genetic diversity within a genotype is monitored by the number of DSIDs. If  $\geq 50$  MeaNS submissions with the same DSID (i.e., identical N-450 sequences) are associated with extensive transmission for  $\geq 2$  years in  $\geq 3$  countries, and if the sequence has been made publicly available by submission to GenBank, members of GMRLN can request that the N-450 sequence be designated a “named strain”,<sup>6</sup> which is the WHO name of the earliest report of the N-450 sequence within MeaNS. This does not, however, imply the epidemiological significance of the source of infection for subsequent cases in other countries. Therefore, named strains represent MeVs with identical N-450 sequences that are frequently detected and have a wide geographical distribution. Matching DSIDs provides a rapid indication of identical N-450 sequences and potential identification of closely related measles cases. If a DSID has been designated a named strain, several identical N-450 sequences from other measles cases will be listed in the MeaNS database. Since 2018, the most frequently detected named strain has been MVs/Gir Somnath.IND/42.16 [D8], and it has appeared in 69 countries. This named strain has accounted for 35% of measles

de transmission. Aussi le concept actuel de «lignée» peut il inclure un ou plusieurs identificateurs de séquence distincts.

Compte tenu du fait que les séquences de virus rougeoleux actuellement rapportées n'appartiennent qu'à 2 génotypes, la diversité génétique au sein d'un génotype est contrôlée au moyen du nombre d'identificateurs de séquence distincts. Si  $\geq 50$  soumissions dans la base de données MeaNS présentant le même DSID (c'est à dire des séquences N-450 identiques) sont associées à une transmission étendue pendant  $\geq 2$  ans et dans  $\geq 3$  pays, et si la séquence a été soumise à la GenBank et rendue publique, les membres du GMRLN peuvent demander que la séquence N-450 soit nommée «souche désignée»,<sup>6</sup> qui est le nom attribué par l'OMS au plus ancien signalement de la séquence N-450 existant dans la base de données MeaNS. Cela n'implique cependant aucune signification épidémiologique quant à la source de l'infection pour les cas ultérieurs survenant dans d'autres pays. Par conséquent, les souches désignées représentent des virus rougeoleux avec des séquences N-450 identiques, fréquemment détectées, et faisant état d'une large répartition géographique. Les identificateurs de séquence distincts concordants fournissent une indication rapide des séquences N-450 identiques et une identification potentielle des cas de rougeole étroitement apparentés. Si un DSID relève d'une souche désignée, plusieurs séquences N-450 identiques issues d'autres cas de rougeole seront répertoriées dans la base de données MeaNS. Depuis 2018, la souche désignée la plus fréquemment

<sup>6</sup> See No. 30, 2015, pp. 373–380.

<sup>6</sup> Voir N° 30, 2015, pp. 373-380.

sequences reported to MeaNS. Overall, in 2018–2021, the 10 most frequently detected named strains accounted for approximately 71% of all N-450 sequences reported to MeaNS (Table 2).

Because of the limited number of genotypes and widespread distribution of a limited number of contemporaneously circulating DSIDs and named strains, tracking transmission chains by analysing N-450 has become less useful, as it may be difficult to distinguish between continuous transmission of MeVs with the same DSID and repeated importations of MeVs with the same DSID. While such uncertainty can often be resolved by careful analysis of the epidemiological data, the resolution of genetic analysis can be improved by extending sequencing windows of the MeV genome, such as the non-coding region between the coding regions of the matrix and fusion proteins (MF-NCR) or by obtaining the whole genome sequence (WGS).<sup>7</sup> MeVs with the same DSID may be found to represent different lineages after extended sequencing windows are analysed. GMRLN recommends that N-450 sequences from as many chains of transmission as possible be obtained and encourages use of additional sequencing windows or WGS, depending on the available resources. GMRLN has not, however, standardized the methods for analysis of extended windows or WGS, and these methods are not currently in routine use. Sequencing of N-450 remains the standard genotyping protocol; therefore, it is important that laboratory staff and staff working in measles control and elimination programmes are familiar with the limitations of interpreting N-450 sequences.

Although MeV is an RNA virus, its substitution rate is lower than those of other RNA viruses (most recently reported as  $9.23 \times 10^{-4}$  for genotype D8 and  $1.15 \times 10^{-3}$  for genotype B3 substitutions/site per year for N-450); furthermore, there is considerable uncertainty about whether substitution rates are genotype-specific.<sup>8</sup> One implication of the low substitution rate is that N-450 sequences are stable for a long time. The highest mutation rate predicts that 1 nucleotide substitution in N-450 would not occur until after more than 1 year of circulation. For this reason, genetic divergence of N-450 is unlikely to be informative in time-limited transmission scenarios. As MeVs in the same chain of transmission may have identical N-450 sequences, in many cases, N-450 sequence cannot be used to assign MeVs to a single transmission chain without additional epidemiological information. More than 1 nucleotide difference in N-450 sequences may suggest a distinct chain of transmission or may have developed during continued transmission, depending on the time under investigation. Some named strain groups are clearly descended from others and differ by a single substitution in N-450.

détectée est MVs/Gir Somnath.IND/42.16 [D8] et elle est apparue dans 69 pays. Cette souche désignée représente 35% des séquences de virus rougeoleux rapportées dans la base de données. Globalement, sur la période 2018-2021, les 10 souches désignées les plus fréquemment détectées ont représenté environ 71% de l'ensemble des séquences N-450 rapportées dans MeaNS (Tableau 2).

En raison du nombre limité de génotypes et de la distribution étendue d'un nombre restreint de DSID et de souches désignées circulant simultanément, le suivi des chaînes de transmission en fonction de l'analyse de la séquence N-450 est devenu moins utile car il peut s'avérer difficile de faire la distinction entre d'une part, la transmission continue de virus rougeoleux avec le même identificateur de séquence distinct et d'autre part, d'importations de virus rougeoleux répétées avec le même identificateur de séquence distinct. S'il est possible, la plupart du temps, de lever cette incertitude grâce à une analyse minutieuse des données épidémiologiques, la résolution de l'analyse génétique peut être améliorée en étendant les fenêtres génomiques séquencées, notamment pour inclure la région non codante située entre les régions codantes de la matrice et les protéines de fusion (MF-NCR), ou en obtenant la séquence du génome entier.<sup>7</sup> Après analyse des fenêtres de séquençage étendu, il existe l'éventualité que des virus rougeoleux avec le même identificateur de séquence distinct représentent différentes lignées. Le GMRLN recommande d'obtenir les séquences N-450 à partir du plus grand nombre de chaînes de transmission possible et encourage l'utilisation de fenêtres de séquençage supplémentaires ou la séquence du génome entier, selon les ressources disponibles. Cependant, dans ce contexte, le GMRLN n'a pas encore procédé à la normalisation des méthodes correspondantes et leur application n'est pas systématique. Le séquençage N-450 demeure le protocole de génotypage standard; par conséquent, il est important que le personnel de laboratoire et le personnel impliqué dans les programmes de lutte et d'élimination de la rougeole connaissent les limites de l'interprétation des séquences N-450.

Bien que le virus rougeoleux soit un virus à ARN, il présente un taux de substitution inférieur à celui d'autres virus à ARN (notification la plus récente:  $9,23 \times 10^{-4}$  (génotype D8) et  $1,15 \times 10^{-3}$  (génotype B3) substitutions/site/an pour le gène N-450); de grandes incertitudes demeurent toutefois quant au fait de savoir si les taux de substitution sont propres au génotype ou non.<sup>8</sup> L'une des conséquences de ce faible taux de substitution est que les séquences N-450 peuvent rester stables durant de longues périodes. Le taux de mutation le plus élevé prédit qu'une substitution nucléotidique dans la séquence N-450 ne devrait survenir qu'après plus d'un an de circulation. C'est la raison pour laquelle la divergence génétique de la séquence N-450 n'est probablement pas révélatrice dans le contexte de scénarios de transmission limités dans le temps. Comme les virus rougeoleux d'une même chaîne de transmission peuvent présenter des séquences N-450 identiques, il n'est pas possible, dans de nombreux cas, d'utiliser la séquence N-450 pour assigner les virus rougeoleux à une chaîne de transmission unique sans contexte épidémiologique supplémentaire. L'existence de plusieurs différences nucléotidiques dans les séquences N-450 peut suggérer une chaîne de transmission distincte ou l'apparition de différences au cours d'une transmission continue, la

<sup>7</sup> See No. 06, 2018, pp. 55–59.

<sup>8</sup> Penedos AR et al. Mind your Ps: A probabilistic model to aid the interpretation of molecular epidemiology data. *eBioMedicine*. 2022;79:103989.

<sup>7</sup> Voir N° 6, 2018, pp. 55-59.

<sup>8</sup> Penedos AR et al. Mind your Ps: A probabilistic model to aid the interpretation of molecular epidemiology data. *eBioMedicine*. 2022;79:103989.

Members of these groups have co-circulated and have direct ancestral relations, indicating that N-450 sequences do not always provide adequate resolution of the chains of transmission. Acquisition of additional MeV sequence content (MF-NCR, WGS) and the usefulness of such data for phylogenetic inference are areas of intense research in GMLN laboratories.

While ancestral relations among viral sequences are determined by phylogenetic analysis, the United Kingdom Health Security Agency has developed a prototype tool to aid GMLN laboratories in determining the probability of sequence relatedness given a plausible nucleotide substitution rate. The tool does not require the computational resources necessary to perform advanced phylogenetic analysis<sup>8</sup> and allows informed but rapid decisions on the probability of relatedness among sequences (N-450, MF-NCR and WGS) obtained from measles cases within a defined time. Although the probability tool will provide answers rapidly, the methods, especially input substitution rates, will have to be standardized by GMLN and the results confirmed by standard phylogenetic analysis.

Countries are required to report genotype data to regional verification commissions through their national verification committees. GMLN recommendations for analysis of measles sequencing based on N-450 are as follows:

- Countries should link sequences from currently detected wild-type viruses to DSIDs and named strains in MeaNS.
- Data for different genotypes should be displayed separately.
- When possible, countries should use phylogenetic analysis to define the relations between the sequences of contemporary cases. Regional Reference or Global Specialized Laboratories of GMLN could provide assistance.
- For countries that have achieved or are approaching elimination, the distribution of sequences should be displayed temporally (e.g., DSIDs and named strains detected by epidemiological week) and, if necessary, geographically (e.g., DSIDs and named strains associated with individual outbreaks).
- Countries should use both molecular and epidemiological data (time between cases and outbreaks, geographical distribution, phylogenetic analysis) to describe measles transmission.
- The WHO Surveillance Standards for Measles provide examples for displaying sequence data for measles virus.<sup>9</sup> *Figures 1* and *2* provide additional

selon la durée de la période étudiée. Certains groupes de souches désignées proviennent incontestablement d'autres groupes et diffèrent par une seule substitution dans la séquence N-450. Les membres de ces groupes circulent de manière concomitante et font état de relations ancestrales directes, ce qui démontre que les séquences N-450 ne fournissent pas toujours une résolution adéquate des chaînes de transmission sous-jacentes. L'acquisition d'un contenu de séquence virale supplémentaire (MF NCR, séquençage du génome entier) et l'utilité de telles données sur l'inférence phylogénétique constituent un domaine de recherche intensive au sein des laboratoires du GMLN.

Tandis que les relations ancestrales parmi les séquences virales sont déterminées par l'analyse phylogénétique, l'United Kingdom Health Security Agency a développé un outil prototype qui aide les laboratoires du GMLN à déterminer la probabilité de parenté de séquence, compte tenu d'un taux de substitution nucléotidique plausible. Cet outil ne requiert pas les ressources informatiques nécessaires à l'analyse phylogénétique avancée<sup>8</sup> et permet d'aboutir à une décision à la fois éclairée et rapide sur la probabilité de parenté parmi les séquences (N-450, MF-NCR et séquençage du génome entier) obtenues à partir de cas de rougeole dans un intervalle temporel déterminé. Bien que l'outil probabiliste fournisse des réponses rapidement, le GMLN devra procéder à la normalisation des méthodes, notamment les taux de substitution des données d'entrée, et il convient que les résultats soient confirmés par une analyse phylogénétique standard.

Les pays sont tenus de communiquer les données de génotypage aux commissions régionales de vérification via le comité national de vérification. Dans le cadre de l'analyse des données de séquence des gènes viraux fondées sur la séquence N-450, les recommandations du GMLN sont les suivantes:

- Il convient que les pays relient les séquences issues des virus sauvages actuellement détectés aux identificateurs de séquence distincts et aux souches désignées dans la base MeaNS.
- Il convient que les données issues de génotypes différents soient présentées séparément.
- Si possible, les pays devront utiliser l'analyse phylogénétique pour afficher la relation entre les séquences de cas contemporains. Au sein du GMLN, les laboratoires de référence régionaux ou les laboratoires spécialisés mondiaux peuvent fournir une assistance.
- Pour les pays parvenus à l'élimination de la rougeole ou qui s'en approchent, il convient que la distribution des séquences soit présentée sous forme temporelle (par exemple, identificateurs de séquence distincts et souches désignées détectés par semaine épidémiologique) et, si nécessaire, sous forme géographique (par exemple, identificateurs de séquence distincts et souches désignées associés aux différentes flambées épidémiques).
- Il convient que les pays utilisent des données à la fois moléculaires et épidémiologiques (durée entre les cas et les flambées épidémiques, répartition géographique, analyse phylogénétique) pour décrire la transmission de la rougeole.
- Les normes de surveillance de l'OMS pour la rougeole fournissent des exemples de présentation des données de séquence issues des virus rougeoleux.<sup>9</sup> Les *Figures 1*

<sup>8</sup> Measles. Vaccine-preventable diseases. Surveillance standards. Geneva: World Health Organization; 2018 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd\\_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-11-measles-r2.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-11-measles-r2.pdf)).

<sup>9</sup> Rougeole: Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2018 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd\\_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-11-measles-french-r1.pdf?sfvrsn=6d8879f9\\_10&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-11-measles-french-r1.pdf?sfvrsn=6d8879f9_10&download=true)).

examples of display of DSIDs and named strains for measles virus.

While this report provides recommendations for interpreting N-450 sequences, extended window and WGS capacity in GMRLN laboratories should be increased. The Next Generation and Extended Sequencing Working Group (NEW) of GMRLN is developing a strategy to standardize laboratory methods and increase sequencing capacity in the network. NEW will also develop quality control standards for WGS to complement those in the existing molecular external quality control programme. GMRLN is updating the procedures for accession of sequences into the MeaNS database and guidance for use of DSIDs and named strain designations. GMRLN is also developing a procedure to define and display lineages of currently circulating wild-type viruses. GMRLN has established a working group to update the nomenclature for the genetic characteristics of wild-type measles viruses to reflect the phylogenetic relations among sequences with use of extended sequencing windows.

Use of molecular epidemiological tools to monitor transmission of MeV requires a robust surveillance system. The COVID-19 pandemic has reduced the sensitivity of surveillance because of substantial decreases in the number of submissions to MeaNS in 2020 and 2021 (*Table 2*). In addition, baseline virological surveillance is inadequate in many countries. Restoring and expanding capacity for virological surveillance is a major goal of the GMRLN.

## Acknowledgements

The authors wish to thank the following regional reference laboratories and global specialized laboratories in GMRLN for their contributions to the molecular epidemiology of measles: African Region: Institut Pasteur, Abidjan, Côte d'Ivoire; National Institute of Communicable Disease, Johannesburg, South Africa; Uganda Virus Research Institute, Entebbe, Uganda; Americas Region: FioCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil; National Microbiology Laboratory, Winnipeg, Canada; Eastern Mediterranean Region: Institut Pasteur, Tunis, Tunisia; Central Public Health Laboratory, Muscat, Oman; European Region: Luxembourg Institute of Health, Luxembourg; Robert Koch Institute, Berlin, Germany; Gaborichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation; South-East Asian Region: National Institute of Health, Bangkok, Thailand; Western Pacific Region: Central Public Health Laboratory, Hong Kong SAR (China), Victorian Infectious Disease Laboratory, Melbourne, Australia; China Center for Disease Control, Beijing, China; National Institute for Infectious Disease, Tokyo, Japan. The authors also thank Pratima Raghunathan and James Alexander, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA, and Patcha Incomserb, National Institute of Health, Bangkok, Thailand, for helpful comments.

et 2 illustrent des exemples supplémentaires pour la présentation des identificateurs de séquence distincts et des souches désignées, dans le contexte des virus rougeoleux.

Tandis que le présent rapport formule des recommandations pour l'interprétation des séquences N-450, les capacités en matière de fenêtre de séquençage étendu et de séquençage du génome entier devront être amplifiées au sein des laboratoires du GMRLN. Le groupe de travail NEW sur le séquençage de nouvelle génération, le séquençage étendu et le séquençage du génome entier (Next generation, Extended window and Whole genome sequencing) élabore une stratégie visant à normaliser les méthodes de laboratoire et à accroître les capacités de séquençage au sein du GMRLN. Le groupe NEW aura également pour mission d'élaborer des normes de contrôle de la qualité pour le séquençage du génome entier, afin de compléter l'actuel programme de contrôle de la qualité externe des données moléculaires. Le GMRLN met à jour les procédures d'enregistrement des séquences dans la base de données MeaNS et élabore des orientations pour l'utilisation des identificateurs de séquence distincts et des souches désignées. Il prépare actuellement une procédure pour définir et présenter les lignées des virus sauvages actuellement en circulation. La mise en œuvre de fenêtres de séquençage étendu implique que la nomenclature des caractéristiques génétiques des virus rougeoleux sauvages soit mise à jour en vue de refléter la relation phylogénétique entre les séquences; à cette fin, le GMRLN a constitué un groupe de travail sur la nomenclature.

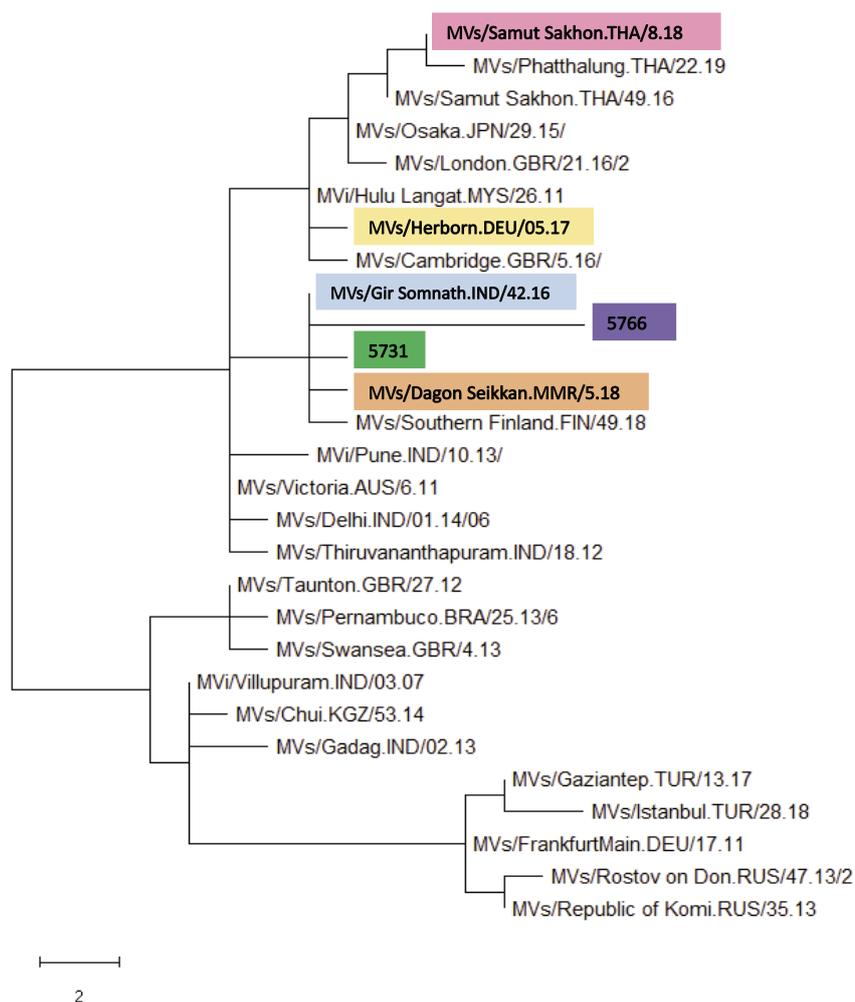
L'utilisation des outils d'épidémiologie moléculaire pour suivre la transmission du virus rougeoleux nécessite un système de surveillance robuste. La pandémie de COVID-19 a réduit la sensibilité de la surveillance, avec pour conséquence une diminution notable du nombre de soumissions dans la base de données MeaNS en 2020 et 2021 (*Tableau 2*). Par ailleurs, la surveillance virologique de base est insuffisante dans de nombreux pays. Le GMRLN considère que le rétablissement et le développement des capacités de surveillance virologique constituent un objectif majeur.

## Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier les laboratoires de référence régionaux et les laboratoires spécialisés mondiaux du GMRLN pour leurs contributions en faveur de l'épidémiologie moléculaire de la rougeole: Région Afrique: Institut Pasteur, Abidjan (Côte d'Ivoire), National Institute for Communicable Diseases, Johannesburg (Afrique du Sud), Uganda Virus Research Institute, Entebbe (Ouganda); Région des Amériques: Fiocruz, Rio de Janeiro (Brésil), Laboratoire national de microbiologie, Winnipeg (Canada); Région Asie du Sud-Est: National Institute of Health, Bangkok (Thaïlande); Région Europe: Luxembourg Institute of Health (Luxembourg), Robert Koch Institute, Berlin (Allemagne), Gaborichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscou (Fédération de Russie); Région de la Méditerranée orientale: Institut Pasteur, Tunis (Tunisie), Central Public Health Laboratory, Muscat (Oman); Région du Pacifique occidental: Public Health Laboratory Centre, Région administrative spéciale de Hong Kong, Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Melbourne (Australie), Chinese Center for Disease Control and Prevention, Pékin (Chine), National Institute of Infectious Diseases, Tokyo (Japon). Les auteurs remercient également Pratima Raghunathan et James Alexander, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA, ainsi que Patcha Incomserb, National Institute of Health, Bangkok, Thaïlande, pour leurs observations utiles.



Figure 2 **Phylogenetic tree based on sequence information displayed in Figure 1 indicated by colour**  
 Figure 2 **Arbre phylogénétique fondé sur les informations de séquence présentées dans la Figure 1 et indiquées par couleur**



The phylogenetic tree is based on N-450 sequences and includes sequences from genotype D8. Scale at lower left indicates number of nucleotide changes. – L'arbre repose sur les séquences N-450 et inclut des séquences du génotype D8. L'échelle dans le coin inférieur gauche indique le nombre de changements nucléotidiques

### Author affiliations

<sup>a</sup> United Kingdom Health Security Agency, London, United Kingdom; <sup>b</sup> Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA; <sup>c</sup> Luxembourg Institute of Health, Luxembourg; <sup>d</sup> WHO European Regional Office, Copenhagen, Denmark; <sup>e</sup> WHO, Geneva, Switzerland; <sup>f</sup> Laboratório de Virus Respiratórios e do Sarampo, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>g</sup> Pan American Health Organization, Washington DC, USA; <sup>h</sup> WHO Regional Office for the Western Pacific, Manila, Philippines; <sup>i</sup> WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, Cairo, Egypt; <sup>j</sup> WHO Regional Office for South-East Asia, New Delhi, India; <sup>k</sup> WHO Regional Office for Africa (Corresponding author: Mick Mulders, [muldersm@who.int](mailto:muldersm@who.int)).

\* The findings and conclusions in this report are those of the authors and do not necessarily represent the official position of the Centers for Disease Control and Prevention. ■

### Affiliation des auteurs

<sup>a</sup> UK Health Security Agency, Londres (Royaume-Uni); <sup>b</sup> Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA (États-Unis d'Amérique); <sup>c</sup> Luxembourg Institute of Health (Luxembourg); <sup>d</sup> Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, Copenhague (Danemark); <sup>e</sup> OMS, Genève (Suisse); <sup>f</sup> Laboratório de Virus Respiratórios e do Sarampo, Fiocruz, Rio de Janeiro (Brésil); <sup>g</sup> Organisation panaméricaine de la Santé, Washington D.C. (États-Unis d'Amérique); <sup>h</sup> Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, Manille (Philippines); <sup>i</sup> Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale, Le Caire (Égypte); <sup>j</sup> Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi (Inde); <sup>k</sup> Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique (auteur correspondant: Mick Mulders, [muldersm@who.int](mailto:muldersm@who.int)).

\* Les observations et conclusions de ce rapport sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement la position officielle des Centers for Disease Control and Prevention. ■