



Contents

- 409 Outbreak news
– Chikungunya, Spain
- 410 Chikungunya: case definitions
for acute, atypical and chronic
cases
- 414 WHO Global Influenza Surveil-
lance and Response System
working group on surveillance
of influenza antiviral suscepti-
bility

Sommaire

- 409 Le point sur les épidémies
– Chikungunya, Espagne
- 410 Chikungunya: définitions
des cas aigus, atypiques et
chroniques
- 414 Groupe de travail du système
mondial OMS de surveillance
de la grippe et de riposte pour
la surveillance de la sensibilité
aux antiviraux contre la grippe

★ OUTBREAK NEWS

Chikungunya, Spain

On 3 August 2015, WHO was notified by the national IHR focal point for Spain of a case of chikungunya virus infection in the city of Gandia, Valencian Community. This is the first time that an individual with no history of travel to a chikungunya-endemic area has tested positive for the disease in Spain.

Details of the case

The patient, a 60-year-old man, developed symptoms on 7 July in France and sought medical care on 8 July while still in France. Following his return to Spain, the patient was hospitalized on 11 July and discharged on 16 July. Patient blood samples were collected on 23 July. On 31 July, he was laboratory confirmed as positive for chikungunya by identification of IgM in serum by ELISA testing. During his probable incubation period and while symptomatic – the period when a patient can acquire and transmit the infection to others – the patient stayed in the Valencian Community, Spain and in the Languedoc-Roussillon (Southern France), where the competent vector *Aedes albopictus* has been shown to be present.

Public health response

Spanish health authorities are conducting epidemiological and entomological investigations as well as establishing vector control measures. National health authorities in France have informed local health authorities, which are implementing vector control activities in the areas visited by the patient.

WHO advice

WHO encourages countries to develop and maintain the clinical and laboratory capacity to detect and confirm cases, manage patients and implement social communication strategies to engage the community in reducing the presence of the mosquito vectors. ■

★ LE POINT SUR LES ÉPIDÉMIES

Chikungunya, Espagne

Le 3 août 2015, le point focal national RSI pour l'Espagne la notifié à l'OMS un cas d'infection par le virus chikungunya dans la ville de Gandia (Communauté valencienne). C'est la première fois en Espagne qu'un individu qui ne s'est pas rendu dans une zone où la maladie est endémique donne un test positif pour le chikungunya.

Informations détaillées sur le cas

Il s'agit d'un homme âgé de 60 ans, qui a présenté des symptômes le 7 juillet alors qu'il se trouvait en France et qui a consulté localement le 8. De retour en Espagne, il a été hospitalisé le 11 juillet et il est sorti de l'hôpital le 16. Le 23, on lui a fait des prélèvements sanguins et le 31 juillet, il a été confirmé comme étant positif au chikungunya après identification des anticorps IgM dans le sérum par ELISA au laboratoire. Au cours de la période probable d'incubation et pendant qu'il présentait des symptômes – période au cours de laquelle un patient peut contracter ou transmettre l'infection – il a séjourné dans la Communauté valencienne et en Languedoc-Roussillon (sud de la France) où la présence d'*Aedes albopictus*, le principal vecteur du chikungunya, est avérée.

Action de santé publique

Les autorités sanitaires espagnoles procèdent à une enquête épidémiologique et entomologique et ont pris des mesures de lutte antivectorielle. Les autorités sanitaires nationales françaises ont quant à elles informé les autorités sanitaires régionales, qui mettent également en œuvre des activités de lutte antivectorielle dans les zones visitées par le patient.

Recommandations de l'OMS

L'OMS encourage les pays à développer et à maintenir les moyens cliniques et les capacités de laboratoire pour dépister et confirmer les cas, prendre les patients en charge et mettre en œuvre des stratégies de communication visant à impliquer les communautés pour réduire la présence du moustique vecteur. ■

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

08.2015

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

Chikungunya: case definitions for acute, atypical and chronic cases

Conclusions of an expert consultation, Managua, Nicaragua, 20–21 May 2015

Pilar Ramon-Pardo,^a Laurence Cibrelus,^b Sergio Yactayo^b, and the Chikungunya expert group^c

An expert consultation on chikungunya atypical and chronic cases was held on 20–21 May 2015 in Managua, Nicaragua. This report summarizes the discussions, conclusions and recommendations of the meeting, focusing on the case definitions of atypical and chronic cases.

The re-emergence of chikungunya in the Americas

In December 2013, the Pan American Health Organization (PAHO), Regional Office of WHO, issued a regional alert concerning autochthonous chikungunya virus transmission in the Region of the Americas following the confirmation of two locally transmitted cases on the island of Saint-Martin.¹ Local transmission was subsequently documented in 44 countries and territories of the Americas.² Transmission started in countries³ and territories of the Caribbean, progressively spreading to South and Central America, the USA (Florida), and in late 2014, to Mexico, Brazil, and the Andean countries.³ In early 2015, chikungunya was detected in Paraguay and eastern Bolivia.

Since its introduction through March 2015, >1.3 million suspected or confirmed cases of chikungunya were recorded with an average cumulative incidence of 182 cases/100 000 population (range: 0.4–20 809) in countries with indigenous circulation, and 184 chikungunya-related deaths were reported in the Americas (as of end of May 2015).² Virus transmission may increase exponentially in a very short time (3–6 months), as observed in the Dominican Republic^{4,5} and elsewhere.⁶

Chikungunya: définitions des cas aigus, atypiques et chroniques

Conclusions d'une consultation d'experts organisée à Managua (Nicaragua), les 20 et 21 mai 2015

Pilar Ramon Pardo,^a Laurence Cibrelus,^b Sergio Yactayo,^b et le Groupe d'experts sur le chikungunya^c

Une consultation d'experts sur les cas atypiques et chroniques de chikungunya s'est tenue les 20 et 21 mai 2015 à Managua (Nicaragua). Le présent rapport résume les discussions, les conclusions et les recommandations de la réunion, en se focalisant sur les définitions des cas atypiques et chroniques.

Réémergence du chikungunya dans les Amériques

En décembre 2013, l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS), Bureau régional de l'OMS, a émis une alerte régionale annonçant la transmission autochtone du virus chikungunya dans la Région des Amériques après la confirmation de 2 cas résultant d'une transmission locale sur l'Île de Saint Martin.¹ Une transmission locale a ensuite été attestée dans 44 pays et territoires des Amériques.² La transmission a débuté dans des pays et des territoires caribéens et s'est propagée progressivement à l'Amérique du Sud et à l'Amérique centrale, aux États Unis (Floride) et, fin 2014, au Mexique, au Brésil et aux pays andins.³ Début 2015, le chikungunya a été détecté au Paraguay et dans l'est de la Bolivie.

Depuis son introduction en mars 2015, >1,3 million de cas suspects et confirmés de chikungunya ont été enregistrés, avec une incidence moyenne cumulée de 182 cas/100 000 habitants (variation: 0,4 à 20 809) dans les pays avec circulation virale autochtone et 184 décès liés à cette maladie ont été notifiés dans les Amériques (en date de fin mai 2015).² La transmission virale peut s'intensifier de manière exponentielle en un temps très court (3–6 mois), comme cela été observé en République dominicaine^{4,5} et ailleurs.⁶

¹ Pan American Health Organization. Epidemiological Alert. chikungunya Fever [Internet]. 2013 Dec 9. Washington (DC): PAHO; 2013 [cited 2015 Jul 15]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=23806&lang=en

² Pan American Health Organization. Number of Reported Cases of chikungunya Fever in the Americas, by Country or Territory 2013–2015 (to week noted) Epidemiological Week 6 (updated through 2015 Feb 13). [Internet]. Washington (DC): US. Washington (DC): PAHO; 2015 [cited 2015 Jul 15]. Available from: <http://www.paho.org/chikungunya>

³ For an interactive map of the geographic distribution of chikungunya in the Americas see: <http://www.arcgis.com/apps/MapTools/index.html?appid=ce2372254ce743b79d332b43724cd9e5>

⁴ Pimentel R, Skewes-Ramm, Moya J. chikungunya en la República Dominicana: lecciones aprendidas en los primeros seis meses. Pan American Journal of Public Health [Internet]. 2014 [cited 2015 Jul 15]; 36(5):336–41. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=28729&lang=es

⁵ Moya J, Pimentel R, Puello J. chikungunya: un reto para los servicios de salud de la República Dominicana. Pan American Journal of Public Health [Internet]. 2014 [cited 2015 Jul 15]; 36(5):331–5. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=28727&lang=es

⁶ Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the field: chikungunya virus spreads in the Americas—Caribbean and South America, 2013–2014. Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. 2014 Jun 6 [cited 2015 Jul 15]; 63:500501. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6322a5.htm>

¹ Organisation panaméricaine de la Santé. Alerte épidémiologique. Fièvre chikungunya [en anglais, Internet]. 2013 Dec 9. Washington (DC): PAHO; 2013 [cité le 15 juillet 2015]. Disponible à l'adresse: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=23806&lang=en

² Organisation panaméricaine de la Santé. Nombre de cas notifiés de fièvre chikungunya dans les Amériques, par pays ou territoire, 2013–2015 (jusqu'à la semaine indiquée), semaine épidémiologique 6 (mise à jour jusqu'au 13 février 2015) [en anglais, Internet]. Washington (DC): US. Washington (DC): PAHO; 2015 [cité le 15 juillet 2015]. Disponible à l'adresse: <http://www.paho.org/chikungunya>

³ On trouvera une carte interactive de la répartition géographique du chikungunya dans les Amériques à l'adresse: <http://www.arcgis.com/apps/MapTools/index.html?appid=ce2372254ce743b79d332b43724cd9e5>

⁴ Pimentel R, Skewes Ramm, Moya J. chikungunya en la República Dominicana: lecciones aprendidas en los primeros seis meses. Pan American Journal of Public Health [Internet]. 2014 [cité le 15 juillet 2015]; 36(5):336–41. Disponible à l'adresse: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=28729&lang=es

⁵ Moya J, Pimentel R, Puello J. chikungunya: un reto para los servicios de salud de la República Dominicana. Pan American Journal of Public Health [Internet]. 2014 [cité le 15 juillet 2015]; 36(5):331–5. Disponible à l'adresse: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=28727&lang=es

⁶ Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the field: chikungunya virus spreads in the Americas—Caribbean and South America, 2013–2014. Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. 2014 Jun 6 [cité le 15 juillet 2015]; 63:500501. Disponible à l'adresse: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6322a5.htm>

Chikungunya virus spread quickly throughout the Region whose entire population was susceptible. The greater adaptability of the virus to the mosquito vector, the elevated and prolonged viral load which increases the probability of transmission, and environmental and social determinants such as high temperatures, humidity, vegetation, rain, and population density also accelerated this expansion.⁷

Despite a low identified case-fatality rate, chikungunya outbreaks have a significant impact with high reproductive rates (>60% in the Dominican Republic⁵), complicated by vertical transmission from mother to newborn, transmission through body fluids (blood transfusion, graft) and the existence of severe and atypical cases and of debilitating, long-lasting sequelae, predominantly rheumatologic, associated with substantial costs.^{8, 9, 10, 11} However, due to lack of sufficient data, the total impact of chikungunya in the Americas cannot be accurately assessed.

The re-emergence of chikungunya in the Americas is addressed at regional level through laboratory platforms, epidemiological surveillance, integrated vector management, clinical management and patient care, and risk communication. It nonetheless challenges surveillance systems. Chikungunya is not one of the notifiable diseases nor has there been any specific surveillance system for the disease. Although there is a case definition of acute chikungunya for surveillance purposes,¹² countries have tended to adapt their notification and information systems to monitor Chikungunya, and surveillance strategies have been tailored to local, existing surveillance principles and capacities, with discrepancies across the Region (e.g. some countries report only confirmed cases, while others notify suspected cases).²

The expert consultation

In Nicaragua, national and international experts from the US CDC, Tropical Medical Corps of the Army of France, infectious disease specialists from Colombia and Venezuela; and participants from the Ministries of Health of Colombia, Dominican Republic, Ecuador, El

Le virus du chikungunya s'est propagé rapidement à travers la Région dont l'ensemble de la population était vulnérable. La plus grande adaptabilité du virus au moustique vecteur, la charge virale importante et durable, qui accroît la probabilité de transmission, et des déterminants sociaux et environnementaux tels que températures élevées, humidité, végétation, précipitations et densité de population ont aussi accéléré cette expansion.⁷

Malgré un faible taux de létalité identifié, les flambées de chikungunya ont un impact important, avec des taux de reproduction élevés (>60% en République dominicaine⁵), compliqués de transmission verticale de la mère à l'enfant, de transmission par les fluides corporels (transfusion sanguine, greffe), de l'existence de cas sévères et atypiques et de séquelles durables handicapantes, principalement rhumatologiques, associées à des coûts substantiels.^{8, 9, 10, 11} Néanmoins, en raison de l'insuffisance de données, il est impossible d'évaluer avec exactitude l'impact total du chikungunya dans les Amériques.

La réémergence du chikungunya dans les Amériques est prise en charge au niveau régional par la mise en œuvre de plateformes de laboratoire, la surveillance épidémiologique, la lutte intégrée contre les vecteurs, la prise en charge clinique et les soins aux malades et la communication à propos des risques. Cette réémergence constitue néanmoins un défi pour les systèmes de surveillance.¹² Le chikungunya n'est pas une maladie soumise à déclaration obligatoire et il n'y avait pas de système de surveillance spécifique pour suivre son évolution. Même s'il existait auparavant, à des fins de surveillance, une définition de cas pour le chikungunya aigu, les pays se sont efforcés d'ajuster leur système de notification et d'information pour suivre cette maladie et d'adapter les stratégies de surveillance aux principes et moyens existants localement à cette fin, avec des divergences qui subsistent entre les pays de la Région (certains, par exemple, ne notifiant que les cas confirmés, tandis que d'autres signalent les cas suspects).²

La consultation d'experts

Au Nicaragua, des experts nationaux et internationaux des *Centers for Disease Control and Prevention* des États Unis et du Corps de médecine tropicale de l'armée française, des spécialistes des maladies infectieuses de Colombie et du Venezuela; ainsi que des représentants des Ministères de la santé de

⁷ Weaver SC (2014) Arrival of chikungunya virus in the new world: prospects for spread and impact on public health. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Jun 26 [cited 2015 Jul 15]; 8(6): e2921. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4072586/>

⁸ Renault P, Solet J L, Sissoko D, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Réunion Island, France, 2005–2006. *Am. J. Trop. Med. Hyg* [Internet]. 2007 [cited 2015 Feb 15]; 77(4), 2007, pp. 727–731. Available from: http://www.u-bordeaux2-medtrop.org/doc/COURS/TropEd/2014%2004%2001_Sissoko%20D_Renault%20et%20al.pdf

⁹ Mavalankar D, Shastri P, Bandyopadhyay T, Parmar J, Ramani KV. Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2008 Mar [cited 2015 Feb 15]; 4:412–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2570824/>

¹⁰ Fritel X, Rollot O, Gérardin P et al. chikungunya virus infection during pregnancy, Réunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2010 Mar [cited 2015 Feb 15]; 16: 418–425. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20202416>

¹¹ Petersen LR, Epstein JS. chikungunya virus: new risk to transfusion safety in the Americas. *Transfusion*. 2014 Aug; 54(8):1911–1915.

¹² Pan American Health Organization. Preparedness and Response for chikungunya Virus Introduction in the Americas [Internet]. Washington, (DC): PAHO; 2011 [cited 2015 Jul 15]. Available from: http://carpha.org/DesktopModules/Bring2mind/DMX/Download.aspx?Command=Core_Download&EntryId=1131&language=en-US&PortalId=0&TabId=109

⁷ Weaver SC (2014) Arrival of chikungunya virus in the new world: prospects for spread and impact on public health. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Jun 26 [cité le 15 juillet 2015]; 8(6): e2921. Disponible à l'adresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4072586/>

⁸ Renault P, Solet J L, Sissoko D, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Réunion Island, France, 2005–2006. *Am. J. Trop. Med. Hyg* [Internet]. 2007 [cité le 15 février 2015]; 77(4), 2007, pp. 727–731. Disponible à l'adresse: http://www.u-bordeaux2-medtrop.org/doc/COURS/TropEd/2014%2004%2001_Sissoko%20D_Renault%20et%20al.pdf

⁹ Mavalankar D, Shastri P, Bandyopadhyay T, Parmar J, Ramani KV. Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2008 Mar [cité le 15 février 2015]; 4:412–15. Disponible à l'adresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2570824/>

¹⁰ Fritel X, Rollot O, Gérardin P et al. chikungunya virus infection during pregnancy, Réunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2010 Mar [cité le 15 février 2015]; 16: 418–425. Disponible à l'adresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20202416>

¹¹ Petersen LR, Epstein JS. chikungunya virus: new risk to transfusion safety in the Americas. *Transfusion*. 2014 Aug; 54(8):1911–1915.

¹² Pan American Health Organization. Preparedness and Response for chikungunya Virus Introduction in the Americas [Internet]. Washington, (DC): PAHO; 2011 [cité le 15 juillet 2015]. Disponible à l'adresse: http://carpha.org/DesktopModules/Bring2mind/DMX/Download.aspx?Command=Core_Download&EntryId=1131&language=en-US&PortalId=0&TabId=109

Salvador, Honduras, Mexico, Nicaragua, Paraguay, and Peru met to strengthen the understanding of the clinical forms of chikungunya – particularly the distinct atypical, severe and chronic forms^{13, 14, 15} – in order to refine their characterization and identification in the Americas.

Towards this objective several topics were discussed: current knowledge, recent studies in the Americas, a model protocol to characterize atypical and/or severe acute cases and associated risk factors, description and follow-up of chronic cases, and opportunities for collaboration among countries. To support the discussions, the Cochrane Collaborative Center in Bogota, Colombia, carried out a systematic review of the literature on the clinical manifestations of atypical and chronic chikungunya, widely described in observational studies.^{4, 16}

The updated, comprehensive chikungunya case definition proposed at the meeting distinguishes 4 case categories: (i) acute clinical (either suspect or confirmed, for epidemiological surveillance purposes), (ii) atypical, (iii) severe acute, (iv) suspect chronic and confirmed chronic (Table 1).

Although linked to other public health issues such as laboratory diagnostic options or the complexity of chikungunya differential diagnosis, the proposed standardized case definitions should be instrumental in facilitating regional collaboration, and in providing precise estimates of the epidemiology, burden and public health impact of the disease in the Americas. They are expected to facilitate the identification of potential chikungunya cases and epidemic foci, which in turn would trigger timely and appropriate interventions. Their performance and feasibility will need to be assessed in the field. It is also important to determine whether these definitions are region- or context-specific, as there might be differences in ecology, laboratory capacity, co-infections, etc.).

Conclusions

The recent expansion of chikungunya in the Americas is of concern for several reasons. It spreads rapidly, affects populated areas with no prior immunity against chikungunya, in areas where frequent travel and trade can aggravate the spread of the disease. These regions have a history of severe epidemics of other arboviruses such as yellow fever or dengue, which share comparable ecology and transmission cycles with chikungunya. Diagnosing and controlling these epidemics has been

Colombie, d'El Salvador, d'Équateur, du Honduras, du Mexique, du Nicaragua, du Paraguay, du Pérou et de République dominicaine, se sont réunis pour améliorer leur compréhension des formes cliniques du chikungunya – et en particulier de ses formes atypiques, sévères et chroniques^{13, 14, 15} – en vue d'affiner la caractérisation et l'identification de ces formes dans les Amériques.

Plusieurs thèmes ont été examinés dans cette perspective: les connaissances actuelles, les études récemment menées dans les Amériques, un modèle de protocole pour caractériser les cas atypiques et/ou sévères et les facteurs de risque associés, la description et le suivi des cas chroniques et les possibilités de collaboration entre les pays. Pour étayer ces discussions, le Centre collaborateur Cochrane de Bogota (Colombie) a réalisé une revue systématique de la littérature sur les manifestations cliniques des chikungunyas atypique et chronique, largement décrites dans des études d'observation.^{4, 16}

Les définitions de cas complètes et actualisées proposées lors de la réunion distinguent 4 catégories de cas: i) les cas aigus cliniques (suspectés ou confirmés, à des fins de surveillance épidémiologique); ii) les cas atypiques; iii) les cas aigus sévères; et iv) les cas chroniques suspectés ou confirmés (Tableau 1).

Même si elles posent d'autres problèmes de santé publique comme la disponibilité des différentes options de diagnostic en laboratoire ou la complexité du diagnostic différentiel pour le chikungunya, les définitions de cas standardisées proposées devraient faciliter la collaboration régionale et l'élaboration d'estimations précises des paramètres épidémiologiques, de la charge de morbidité et de l'impact sanitaire de la maladie dans les Amériques. On s'attend à ce qu'elles rendent plus aisé le repérage des cas potentiels de chikungunya et des foyers d'épidémie, qui à son tour, devrait déclencher des interventions adaptées et en temps utile. L'efficacité et la faisabilité d'utilisation de ces définitions devront être évaluées sur le terrain. Il importe aussi de déterminer si elles sont spécifiques à une région ou un contexte, car il pourrait exister des différences en matière d'écologie, de moyens de laboratoire, de co-infections, etc.).

Conclusions

La récente expansion du chikungunya dans les Amériques est préoccupante à plusieurs titres. La propagation de cette maladie s'effectue rapidement et touche des zones abritant des populations denses dépourvues d'immunité contre cette maladie et où la fréquence des déplacements et l'intensité de l'activité commerciale pourraient l'aggraver. Ces régions ont vécu des épidémies sévères d'autres arboviroses comme la fièvre jaune ou la dengue, qui présentent une écologie et des cycles de transmission comparables à ceux du chikungunya. Diagnostiquer et

¹³ Economopoulou A, Dominguez M, Helync B, et al. Atypical chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2009 [cité 2015 Feb 15]; 137(4):534-541. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18694529>

¹⁴ Foissac M, Javelle E, Ray S, Guerin B, Simon F. Post-chikungunya rheumatoid arthritis, Saint Martin. *Emerg Infect Dis*. 2015 Mar;21(3):530-532.

¹⁵ Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Feb;104(2):89-96.

¹⁶ Torres J R, Códova L, Castro J S, et al. chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere. A Venezuelan experience [Internet]. 2015 [cité 2015 Feb 15]; ID Cases 2 (2015) 6-10. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214250914000456#>

¹³ Economopoulou A, Dominguez M, Helync B, et al. Atypical chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005 2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2009 [cité le 15 février 2015]; 137(4):534-541. Disponible à l'adresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18694529>

¹⁴ Foissac M, Javelle E, Ray S, Guerin B, Simon F. Post chikungunya rheumatoid arthritis, Saint Martin. *Emerg Infect Dis*. 2015 Mar;21(3):530-532.

¹⁵ Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Feb;104(2):89-96.

¹⁶ Torres J R, Códova L, Castro J S, et al. chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere. A Venezuelan experience [Internet]. 2015 [cité le 15 février 2015]; ID Cases 2 (2015) 6-10. Disponible à l'adresse: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214250914000456#>

Table 1 **Table 1 Chikungunya case definitions proposed during the consultation of experts held in Managua, Nicaragua on 20–21 May 2015**
Tableau 1 **Définitions de cas de chikungunya proposées lors de la consultation d'experts qui s'est tenue à Managua (Nicaragua), les 20 et 21 mai 2015**

(i) Acute clinical case – i) Cas aigu clinique

1) Clinical criterion: Fever >38.5 °C (101.3 °F) and joint pain^a (usually incapacitating^b) with acute onset –
1) Critère clinique: température >38,5 °C (101,3 °F) et douleurs articulaires^a (habituellement incapacitantes^b) d'apparition soudaine

and – et

2) Epidemiological criterion: resident or visitor in areas with local transmission of Chikungunya on the last 15 days. (*suspect case* for epidemiological surveillance) –
2) Critère épidémiologique: personne résidant ou s'étant rendue dans des zones où s'opérait une transmission locale du Chikungunya au cours des 15 derniers jours (cas suspect pour la surveillance épidémiologique)

or –

3) Laboratory criterion: confirmation by laboratory: PCR, serology, or viral culture (confirmed case for epidemiological surveillance) –
3) Critère biologique: confirmation en laboratoire par PCR, sérologie ou culture virale (cas confirmé pour la surveillance épidémiologique)

(ii) Atypical case – ii) Cas atypique

Clinical case of laboratory-confirmed chikungunya accompanied by other manifestations: neurological, cardiovascular, dermatological, ophthalmological, hepatic, renal, respiratory, or hematological, among others. – *Cas clinique de chikungunya confirmé en laboratoire, accompagné d'autres manifestations: neurologiques, cardiovasculaires, dermatologiques, ophtalmologiques, hépatiques, rénales, respiratoires ou hématologiques, notamment.*

(iii) Severe acute case – iii) Cas aigu sévère

Clinical case of laboratory-confirmed chikungunya presenting dysfunction of at least one organ or system that threatens life and requires hospitalization. – *Cas clinique de chikungunya confirmé en laboratoire, présentant un dysfonctionnement qui touche au moins un organe ou un système, menace le pronostic vital et nécessite une hospitalisation.*

(iv) Suspect and confirmed chronic cases – iv) Cas chronique suspecté ou confirmé

Suspect chronic case – Cas chronique suspecté

Person with previous clinical diagnosis of chikungunya after 12 weeks of the onset of the symptoms presenting with at least one of the following articular manifestations: pain, rigidity, or edema, continuously or recurrently. – *Personne antérieurement diagnostiquée comme porteuse d'un chikungunya, qui présente, au delà de 12 semaines après l'apparition initiale des symptômes, au moins une des manifestations articulaires suivantes: douleur, rigidité ou œdème, de manière continue ou récurrente.*

Confirmed chronic case – Cas chronique confirmé au niveau régional

Every chronic case with a positive chikungunya laboratory test –
Tout cas chronique donnant une analyse de laboratoire positive pour le chikungunya.

^a Usually accompanied by exanthema, myalgia, back pain, headache and, occasionally, vomiting and diarrhea (pediatric age group). – *Habituellement accompagné d'exanthème, de myalgie, de douleurs dorsales, de céphalées et occasionnellement de vomissements ou de diarrhée (tranche d'âge pédiatrique).*

^b In children aged <3 years, joint pain is expressed as inconsolable crying, irritability, rejection to mobilization and/or walking. – *Chez les enfants de <3 ans, les douleurs articulaires s'expriment par des pleurs inconsolables, de l'irritabilité et un rejet de la mobilisation et/ou de la marche.*

difficult. Throughout the Americas, chikungunya is spreading to regions where discrepancies in public health capacities and resources are significant and need to be taken into account as preparedness efforts are planned and implemented.

Building on the experience gained from chikungunya resurgence elsewhere in the world, and from arbovirus diseases such as yellow fever and dengue in the Americas, the public health and research communities need to anticipate the challenges and uncertainties raised by the emergence of chikungunya in the Americas to limit its expansion and mitigate its impact. Strengthening and standardizing surveillance across the Region is a key effort in this regard.

Author affiliations

^a International Health Regulations (IHR), Epidemic Alert and Response, and Water Borne Diseases, Pan

endiguer ces épidémies a été difficile. À travers les Amériques, le chikungunya se propage à des régions qui disposent de capacités et de ressources de santé publique très variables, ce qui doit être pris en compte dans la planification et la mise en œuvre des efforts de préparation.

En s'appuyant sur l'expérience acquise avec la résurgence du chikungunya en d'autres points du monde et avec la lutte contre d'autres maladies à arbovirus comme la fièvre jaune et la dengue dans les Amériques, les communautés de la santé publique et de la recherche doivent anticiper les difficultés et les incertitudes soulevées par l'émergence de cette fièvre virale sur le continent américain afin de limiter son ampleur et d'atténuer son impact. Le renforcement et la standardisation de la surveillance dans l'ensemble de la Région est un effort essentiel à cet égard.

Affiliations des auteurs

^a Règlement sanitaire international (RSI), Alerte et action en cas d'épidémie et Maladies d'origine hydrique, Organisation pana-

American Health Organization/World Health Organization (PAHO/WHO), Washington DC, USA; ^b Control of Epidemic Diseases (CED), Pandemic and Epidemic Diseases (HSE/PED), World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland; ^c the chikungunya Expert Group includes representatives of the following institutions: Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille, France, the United States Centers for Disease Control and Prevention, the Cochrane Center in Bogota, Colombia, PAHO/WHO, and the Panamerican Association of Infectology, jointly with representatives of the Ministries of Health of Colombia, Dominican Republic, Ecuador, El Salvador, Honduras, Mexico, Nicaragua, Paraguay and Peru (Corresponding author: Sergio Yactayo, yactayos@who.int). ■

méricaine de la Santé/Organisation mondiale de la Santé (OPS/OMS), Washington D.C. (États Unis d'Amérique); ^b Lutte contre les maladies épidémiques (CED), Département Pandémies et épidémies (HSE/PED), Organisation mondiale de la Santé (OMS), Genève (Suisse); ^c le Groupe d'experts du chikungunya comprend des représentants des institutions suivantes: Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille (France), *Centers for Disease Control and Prevention* des États Unis d'Amérique, Centre collaborateur Cochrane de Bogota (Colombie), OPS/OMS et Association panaméricaine d'infectiologie, ainsi que des représentants des Ministères de la santé des pays suivants: Colombie, El Salvador, Équateur, Honduras, Mexique, Nicaragua, Paraguay, Pérou et République dominicaine (auteur correspondant: Sergio Yactayo, yactayos@who.int). ■

WHO Global Influenza Surveillance and Response System working group on surveillance of influenza antiviral susceptibility

Executive summary of the 4th expert working group meeting

Introduction

The WHO working group on surveillance of influenza antiviral susceptibility (AVWG) was created in 2011 as an activity under the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). The AVWG comprises one representative from each of the WHO collaborating centres (CCs) for reference and research on influenza, 5 representatives from national influenza centres (NICs) and public health institutes, experts from the broader scientific community, and a physician with expertise in clinical use of antiviral therapies for treatment of influenza. The 4th meeting of the AVWG, held on 8–9 May 2014 in Geneva, focused on developing practical approaches and guidance for GISRS, for the strategic surveillance of influenza antiviral susceptibility.

Activities since the previous meeting

Current surveillance data suggest that the NA-H275Y substitution in the A(H1N1)pdm09 virus poses the highest risk for emergence of a transmissible virus. Thus, GISRS capacity continues to be weighted towards molecular methods for detection of this amino acid substitution. FluNet was updated in 2013 to collate the number of A(H1N1)pdm09 viruses with and without this substitution, together with basic clinical information. However, because some clinical specimens or virus isolates are polymorphic (H/Y) at neuraminidase (NA) position 275, it was necessary to clarify the reporting of such samples. The clinical impact of this polymorphism is not clear, but it may depend on the proportion of resistant (275Y) variant. That is, if the proportion is $\geq 50\%$, the case is defined as oseltamivir resistant; if it is $< 50\%$, the case is defined as ambiguous. Any detection of 275Y variant should prompt a treatment review,

Groupe de travail du système mondial OMS de surveillance de la grippe et de riposte pour la surveillance de la sensibilité aux antiviraux contre la grippe

Résumé d'orientation de la 4e réunion d'experts du groupe de travail

Introduction

Le groupe de travail de l'OMS pour la surveillance de la sensibilité aux antiviraux contre la grippe (AVWG) a été créé en 2011 pour exercer son activité dans le cadre du système mondial OMS de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS). Ce groupe de travail comprend un représentant de chaque centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la grippe (CC-OMS), 5 représentants des Centres nationaux de la grippe (CNG) et des instituts de santé publique, des experts issus de la communauté scientifique au sens large et un médecin disposant d'une expertise dans l'usage clinique des traitements antiviraux contre la grippe. La 4^e réunion du groupe de travail AVWG, qui s'est tenue les 8 et 9 mai 2014 à Genève, a porté principalement sur la mise au point de stratégies et d'orientations pratiques à l'intention du GISRS, pour la surveillance stratégique de la sensibilité aux antiviraux contre la grippe.

Activités exercées depuis la réunion précédente

Les données de surveillance actuelles laissent à penser que c'est la substitution NA H275Y dans le virus A(H1N1)pdm09 qui expose au risque le plus important d'émergence d'un virus transmissible. Ainsi, les moyens du GISRS continuent d'être renforcés à l'avantage des méthodes moléculaires capables de détecter cette substitution d'acide aminé. On a procédé en 2013 à une mise à jour de la base FluNet pour y enregistrer le nombre de virus A(H1N1)pdm09, porteurs ou non de cette substitution, accompagné d'informations cliniques de base. Néanmoins, comme certains échantillons cliniques ou isolements viraux présentent un polymorphisme (H/Y) en position 275 de la neuraminidase (NA), il a été nécessaire d'être plus précis dans le signalement de tels échantillons. L'impact clinique de ce polymorphisme n'est pas évident, mais peut dépendre de la proportion de variant (275Y) résistant. C'est-à-dire que si cette proportion est $\geq 50\%$, le cas sera défini comme résistant à l'oseltamivir; et si elle est $< 50\%$, il sera défini comme ambigu. Toute détection d'un variant 275Y devra amener immédiatement

and sequential samples from patients on therapy should be monitored to determine whether the proportion is changing. Molecular detection of the H275Y single nucleotide polymorphism (SNP) alone does not infer either the presence or absence of zanamivir resistance. The AVWG recommended that FluNet wording be adapted to make clear that all 275Y variant detections should be reported, even when polymorphic.

To enable detailed reporting of information to FluNet and in global overviews, it was suggested that the data reported to the CC be harmonized with referral virus isolates or influenza virus positive specimens. The suggested minimum set of data items includes: treatment status in the 14 days before specimen collection (treated, post-exposure prophylaxis, exposure to treated household contact or no exposure); treatment history; immune status; age; relevant underlying health conditions; and outcome (recovered, intensive treatment unit required, or fatal).

Review of neuraminidase inhibitor susceptibility of circulating influenza viruses

Globally, laboratories are still using phenotypic (i.e. enzyme inhibition) assays to determine neuraminidase inhibitor (NAI) susceptibility, supported by genotypic screening assays (real-time polymerase chain reaction [PCR] or pyrosequencing) and NA sequencing. Between May 2013 and May 2014, a total of 10 641 viruses collected by WHO-recognized NICs were tested phenotypically against the NAIs by one of the 5 CCs.¹ Sequence data (available from the CCs and from 3206 sequence databases), were screened for amino acid substitutions associated with reduced NAI susceptibility. Most of the isolates analysed within that time frame (95%) were from 3 WHO Regions – Western Pacific, Americas and European (listed in decreasing order of isolates analysed) – highlighting the paucity of data from the African, South-East Asian and Eastern Mediterranean Regions. About 2% ($n = 172$) of the isolates showed highly reduced inhibition (HRI) against at least one of the 4 NAIs, commonly oseltamivir, while 0.3% ($n = 32$) showed reduced inhibition (RI). Those showing HRI were A(H1N1)pdm09 with NA H275Y ($n = 169$), A(H3N2) with NA E119V ($n = 1$), B/Victoria-lineage with NA E117G ($n = 1$) and B/Yamagata-lineage with NA H273Y ($n = 1$); amino acid position numbering is specific to A subtype and B type. A large community cluster of A(H1N1)pdm09 viruses with the NA H275Y substitution from patients with no previous exposure to antiviral drugs was detected in Hokkaido, Japan.² Significant numbers of A(H1N1)pdm09 NA H275Y viruses were also detected in China and the United

à revoir le traitement. Il faudra également effectuer un suivi sur des échantillons séquentiels provenant de patients sous traitement pour déterminer si cette proportion évolue. La détection moléculaire du polymorphisme nucléotidique (SNP) H275Y ne permet pas à elle seule de conclure à présence ou à l'absence d'une résistance au zanamivir. Le groupe de travail AVWG recommande que la formulation dans FluNet soit adaptée pour indiquer clairement que toute détection d'un variant 275Y doit être signalée, même en présence d'un polymorphisme.

Pour rendre possible le rapport d'informations détaillées dans FluNet et sous forme de présentations générales pour le monde entier, il a été proposé que les données fournies aux CC soient harmonisées en utilisant des isolements viraux de référence ou des échantillons positifs pour le virus grippal. Le jeu minimum de données suggéré comprendrait la situation en termes de traitement pendant les 14 jours précédant le recueil de l'échantillon (traitement, prophylaxie postexposition, exposition à un contact traité au sein du foyer, absence d'exposition), les antécédents de traitement, le statut immunitaire, l'âge, les pathologies sous-jacentes pertinentes et l'issue de la maladie (récupération, nécessité d'une hospitalisation en unité de soins intensifs ou décès).

Examen de la sensibilité aux inhibiteurs de la neuraminidase des virus grippaux circulants

À l'échelle mondiale, les laboratoires utilisent encore des épreuves phénotypiques (inhibition enzymatique, par exemple) pour déterminer la sensibilité aux inhibiteurs de la neuraminidase (INA), appuyées par des épreuves de dépistage génotypique [amplification en chaîne par polymérase (PCR) en temps réel ou pyroséquençage] et le séquençage de la NA. Entre mai 2013 et mai 2014, 10 641 virus au total, collectés par des CNG reconnus par l'OMS, ont été soumis à des épreuves phénotypiques les confrontant à des INA par un des 5 CC.¹ Des séquences de données (disponibles auprès des CC et tirées de 3206 bases de séquences) ont fait l'objet d'un dépistage à la recherche de substitutions d'acide aminé associées à une diminution de la sensibilité aux INA. La plupart des isolements analysés dans cet intervalle de temps (95%) provenaient de 3 Régions de l'OMS – la Région européenne et les Régions du Pacifique occidental et des Amériques (isolements analysés listés par ordre décroissant) –, ce qui faisait ressortir la rareté des données émanant des Régions africaine, d'Asie du Sud-Est et de la Méditerranée orientale. Environ 2% ($n = 172$) des isolements ont présenté une inhibition fortement diminuée pour au moins un des 4 INA, souvent l'oseltamivir, tandis que 0,3% d'entre eux ($n = 32$) manifestaient une inhibition réduite. On relevait une forte diminution de l'inhibition pour des virus A(H1N1)pdm09 porteurs d'une substitution NA H275Y ($n = 169$), un virus A(H3N2) porteur d'une substitution NA E119V ($n = 1$), une lignée B/Victoria avec une substitution NA E117G ($n = 1$) et une lignée B/Yamagata avec une substitution NA H273Y ($n = 1$); le numéro positionnant l'acide aminé est spécifique du sous-type A ou du type B. Une importante grappe communautaire de porteurs de virus A(H1N1)pdm09 avec une substitution NA H275Y a été repérée à Hokkaido (Japon): il s'agissait de sujets n'ayant jamais été exposés auparavant à des médicaments antiviraux.² Des nombres

¹ Takashita E, Meijer A, Lackenby A, Gubareva L, Rebelo-de-Andrade H, Besselaar T et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013-2014. *Antiviral Res.* 2015; 117:27–38. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25721488>; accessed June 2015.

² Takashita E, Ejima M, Itoh R, Miura M, Ohnishi A, Nishimura H et al. A community cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(1). Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434172>; accessed June 2015.

¹ Takashita E, Meijer A, Lackenby A, Gubareva L, Rebelo-de-Andrade H, Besselaar T et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013-2014. *Antiviral Res.* 2015; 117:27–38. Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25721488>; consulté en juin 2015.

² Takashita E, Ejima M, Itoh R, Miura M, Ohnishi A, Nishimura H et al. A community cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(1). Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434172>; consulté en juin 2015.

States of America (USA). Phylogenetic analyses showed that the viruses from China were similar to those from Japan, and that the viruses from the USA clustered separately from those found in the Hokkaido outbreak, indicating multiple resistance-emergence events.

Availability of new influenza antiviral drugs

T-705 is currently licensed in Japan for use only in pandemics, under strict conditions; a protocol for evaluation of virus susceptibility to T-705 has been developed. T-705 is in clinical trials in the USA, as is nitazoxanide. To date, limited information on the progress of clinical trials is available for licensing of other new influenza antiviral drugs. The introduction of new antiviral drugs in the commercial market requires development of new methodologies for influenza surveillance purposes. The group therefore decided that an update on this situation was needed for the next meeting.

Review and update of testing strategies including generic guidance

The AVWG presented data and discussed other less expensive sources of antiviral drugs and reagents. Use of less costly alternatives was evaluated in different laboratories (Australia, Japan and the Netherlands) and validated using panels of reference viruses with known antiviral susceptibility profiles. Based on the results presented, it was recommended that a dedicated page with information on NAI availability from chemical suppliers and suppliers of the assay substrate 2'-(4-Methylumbelliferyl)- α -D-N-acetylneuraminic acid (MUNANA) should be created on the WHO website. It was agreed to reiterate the priorities for which NAIs should be used in the half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) tests by laboratories with limited testing capacity.

Practical guidance document and FluNet reporting

The document on practical guidance for NICs establishing/implementing NAI susceptibility surveillance has been completed and will be published on the WHO website.³ Important factors for quality and reproducibility of testing will be placed on the site as short protocols, together with the recommended assay standard operating procedures. Reporting outputs for H275Y detections in FluNet were also discussed; charts depicting 275Y detections according to oseltamivir exposure and by date were deemed to be the most useful.

External Quality Assessment Project: strategy for inclusion of antiviral testing

Experience following the inclusion of an A(H1N1)pdm09 virus with NA-H275Y substitution in the 2013 WHO external quality assessment (EQA) panel was presented. The panel for 2013 was inactivated by beta

important de virus A(H1N1)pdm09 porteurs d'une substitution NA-H275Y ont également été détectés en Chine et aux États-Unis d'Amérique. Des analyses phylogénétiques ont mis en évidence que les virus trouvés en Chine étaient similaires à ceux détectés au Japon, et que ceux repérés aux États-Unis d'Amérique appartenaient à un autre cluster que ceux impliqués dans la flambée d'Hokkaido, ce qui indique l'existence de plusieurs processus d'émergence d'une multirésistance.

Disponibilité de nouveaux antiviraux contre la grippe

Le produit T-705 est actuellement en cours d'homologation au Japon en vue d'un usage réservé aux situations de pandémie et dans des conditions strictes. Un protocole d'évaluation de la sensibilité virale au T-705 a été élaboré. Comme le nitazoxanide, ce produit subit actuellement des essais cliniques aux États-Unis d'Amérique. À ce jour, on sait peu de choses des progrès des essais cliniques d'autres médicaments antiviraux contre la grippe en direction de l'homologation. L'introduction sur le marché de nouveaux antiviraux requiert le développement de nouvelles méthodologies pour la surveillance de la grippe. Le groupe de travail a donc décidé qu'il fallait faire le point à ce sujet avant la prochaine réunion.

Examen et mise à jour des stratégies d'essai, et notamment des recommandations génériques

Le groupe AVWG a présenté des données et a passé en revue d'autres sources d'antiviraux et de réactifs moins onéreuses. L'utilisation d'autres options moins coûteuses a été évaluée dans différents laboratoires (Australie, Japon et Pays-Bas) et validée sur des séries de virus de référence présentant des profils de sensibilité aux antiviraux connus. Sur la base des résultats présentés, il a été recommandé de créer sur le site Web de l'OMS une page dédiée, apportant des informations sur la disponibilité d'INA et de réactifs auprès de fournisseurs de produits chimiques et de substrats d'acide 2'-(4-méthylumbelliféryl)- α -D-N-acétylneuraminique. Il a été convenu de rappeler les situations dans lesquelles les INA devront prioritairement être testés pour déterminer la concentration inhibitrice médiane (CI₅₀), si les capacités d'analyse des laboratoires sont limitées.

Document d'orientation pratique et rapport dans FluNet

Le document d'orientation pratique à l'intention des CNG mettant en place/exerçant une surveillance de la sensibilité aux INA est achevé et sera bientôt diffusé sur le site Web de l'OMS.³ Des éléments importants pour la qualité et la reproductibilité des tests, ainsi que les modes opératoires standardisés recommandés pour ces tests, seront chargés sur le site sous forme de protocoles courts. L'enregistrement dans FluNet des résultats relatifs aux détections de substitutions H275Y a aussi fait l'objet de discussions; l'utilisation de diagrammes décrivant les détections de substitutions 275Y en fonction de l'exposition à l'oseltamivir et de la date a été jugée comme l'option la plus utile.

Projet d'évaluation externe de la qualité: stratégie d'inclusion des tests d'antiviraux

L'expérience consistant à inclure un virus A(H1N1)pdm09, porteur d'une substitution NA H275Y, dans la série utilisée pour l'évaluation externe de la qualité de l'OMS 2013 a été présentée. La série de 2013 a été inactivée avec de la bêta propiolactone,

³ See http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/antiviral_susceptibility/en/

³ Voir http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/antiviral_susceptibility/en/

propiolactone, a change from the previous 3 panels in which samples were inactivated by gamma irradiation. Of the 158 laboratories participating in the panel testing, 44 (27.8%) reported genotyping results for the A(H1N1)pdm09 panel sample. Of those 44 laboratories, 49% were from the WHO European Region, 23% from the Western Pacific Region, 16% from the Region of the Americas, 7% from the South-East Asia Region and 5% from the Eastern Mediterranean Region; none were from the African Region. Correct results were reported by 43 of the 44 laboratories, using the following techniques either alone or as a combination of 2 methods: real-time SNP PCR (56.8%), Sanger sequencing (45.5%) or pyrosequencing (13.6%). The 2014 panel was in the process of being issued at the time of this AVWG meeting. For the 2015 panel, it was proposed to include one or 2 viruses for phenotypic testing as an optional extra for laboratories, in addition to the molecular panel. For comparison of results, the issue of analysing raw IC_{50} values or fold change was discussed. Experience gained in Europe from the second antiviral EQA panel was presented. The Influenza Reagent Resource shipped 24 antiviral panels, 12 of which were shipped internationally.

Update on the global incidence and geographical distribution of viruses with HRI by NAI: development of a consensus strategy

At the time of the meeting, the global update publication, incorporating CC data from specimens collected in the period of week 21–2012 to week 20–2013 was in the final draft stages, ready for submission. The manuscript presents a pooled analysis based on normalized IC_{50} data from 5 CCs, and indicates that 0.5% of viruses analysed showed HRI phenotypes with at least one NAI. Sequence data from the Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) and the National Center for Biotechnology Information (NCBI) sequence database were analysed, and 80% of sequences submitted with collection dates within the time frame were from CCs. These findings were subsequently published.⁴ It was decided to perform this analysis on an annual basis, with the next publication taking CC data from samples collected between week 21–2013 and week 20–2014.⁵

AVWG in emerging situations

The role of the AVWG in an emerging resistance situation was discussed, with a view to establishing a mech-

une évolution par rapport aux 3 séries antérieures dont les échantillons avaient été inactivés par irradiation gamma. Sur les 158 laboratoires participant à l'analyse de cette série, 44 (27,8%) ont rapporté des résultats de génotypage pour l'échantillon de la série contenant le virus A(H1N1)pdm09. Sur ces 44 laboratoires, 49% appartenaient à la Région européenne de l'OMS, 23% à la Région du Pacifique occidental, 16% à la Région des Amériques, 7% à la Région de l'Asie du Sud-Est et 5% à la Région de la Méditerranée orientale; aucun ne se situait dans la Région africaine. Des résultats corrects ont été fournis par 43 des 44 laboratoires, en faisant appel aux techniques suivantes, utilisées seules ou en combinaison de 2 méthodes: génotypage des SNP par PCR en temps réel (56,8%), séquençage de Sanger (45,5%) ou pyroséquençage (13,6%). Les résultats pour la série de 2014 étaient en cours de publication au moment de la réunion du groupe de travail AVWG. Pour la série de 2015, il a été proposé d'inclure 1 ou 2 virus pour subir des tests phénotypiques en tant qu'exercice supplémentaire optionnel pour les laboratoires, en plus de la série soumise à des tests moléculaires. Pour la comparaison des résultats, l'intérêt d'analyser des valeurs brutes de la CI_{50} ou des variations exprimées sous forme de facteur multiplicatif a été discuté. L'expérience acquise en Europe avec la deuxième série d'EQAP concernant la détermination de la sensibilité aux antiviraux a été présentée. L'Influenza Reagent Resource a fait parvenir 24 séries destinées à la détermination de la sensibilité aux antiviraux, dont 12 ont fait l'objet d'une expédition internationale.

Le point sur l'incidence mondiale et la distribution géographique des virus présentant une diminution de l'inhibition par les INA: élaboration d'une stratégie faisant consensus

Au moment où se déroulait la réunion, le processus de publication de ce point de la situation à l'échelle mondiale, intégrant des données des CC relatives à des échantillons collectés sur la période allant de la 21^e semaine de 2012 à la 20^e semaine de 2013, en était au stade du projet final, prêt pour soumission. Le manuscrit présente une analyse poolée à partir de données de CI_{50} normalisées fournies par 5 CC, et indique que 0,5% des virus analysés présentaient des phénotypes associés à une forte diminution de l'inhibition par au moins un INA. Des séquences de données provenant des bases de séquences de la Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) et du *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) ont été analysées et 80% de celles soumises dans les délais, avec la date de collecte, émanaient de CC. Ces résultats ont ensuite été publiés.⁴ Il a été décidé de pratiquer cette analyse à une fréquence annuelle, la publication suivante devant utiliser des données des CC concernant des échantillons recueillis entre la 21^e semaine de 2013 et la 20^e semaine de 2014.⁵

Rôle du groupe de travail AVWG dans les situations d'émergence

Le rôle du groupe de travail AVWG, lorsqu'il a affaire à l'émergence d'une résistance dans, a été discuté afin de définir un

⁴ Meijer A, Rebelo-de-Andrade H, Correia V, Besselaar T, Drager-Dayal R, Fry A et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2012-2013. *Antiviral Res.* 2014;110:31-41. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043638>; accessed June 2015.

⁵ Takashita E, Meijer A, Lackenby A, Gubareva L, Rebelo-de-Andrade H, Besselaar T et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013-2014. *Antiviral Res.* 2015;117:27-38. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25721488>; accessed June 2015.

⁴ Meijer A, Rebelo-de-Andrade H, Correia V, Besselaar T, Drager-Dayal R, Fry A et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2012-2013. *Antiviral Res.* 2014;110:31-41. Disponible à l'adresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043638>; consulté en juin 2015.

⁵ Takashita E, Meijer A, Lackenby A, Gubareva L, Rebelo-de-Andrade H, Besselaar T et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013-2014. *Antiviral Res.* 2015;117:27-38. Disponible à l'adresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25721488>; consulté en juin 2015.

anism for working in such a situation. The primary role of AVWG was felt to be in providing guidelines for preparedness ahead of any such development. It was considered feasible to call an AVWG teleconference in response to an emerging resistance situation, to discuss and share what is known and what is unknown. It was agreed that it would be useful to make appropriate use of the website for public sharing of information, and of EZCollab (either the moderated or open platform) for sharing of information or data within the group.

Connecting antiviral use policy with surveillance findings

The Cochrane Collaboration review of NAI trial data was published in the weeks before the 4th AVWG meeting.⁶ The main findings and conclusions from the 2014 review were presented to the group, and were related to current influenza antiviral treatment and prophylaxis guidance offered by several key organizations such as the Centers for Disease Control and Prevention (the US CC) and WHO. The Cochrane Collaboration had concluded limited effectiveness from its review of all oseltamivir and zanamivir trial data. However, these trials were carried out in otherwise healthy individuals who were at low risk of developing complications. Treatment guidance from most organizations focuses on the benefits of treating patients in high-risk groups and hospitalized patients, and suggests that treatment could start early by giving NAIs empirically. This advice is influenced by observational studies, not solely by randomized clinical trials.

Future work

The primary deliverables for the AVWG in the upcoming year will be publications: the 2012–2013 global update, which will be followed by drafting and publication of the 2013–2014 update. Publication of the practical guidance on the WHO AVWG website and in a peer-reviewed journal will also be prioritized for 2014–2015. A publication that focuses on assisting clinicians to interpret laboratory data to improve treatment outcome in patients will also be drafted. The aim will be to provide clear information on the meaning of surveillance data in relation to the AVWG classification criteria (NI/RI/HRI), and on what is known about how this relates to clinical outcome.

Expanding the role of the AVWG into training was discussed. The value of wet-laboratory workshops for teaching new techniques was questioned, and overall it was felt that one-to-one training (twinning) was more valuable. Currently, one-to-one training can be managed

mécanisme de travail dans ce type de cas. La perception a été que le rôle principal du groupe de travail était de fournir des lignes directrices pour se préparer en amont d'une telle situation. Il a été jugé faisable d'organiser une téléconférence en réponse à une situation d'émergence pour discuter et partager les informations sur ce qui est connu et ce qui ne l'est pas. Il a été convenu que le partage public des informations constituerait un usage approprié du site Web, et qu'il serait judicieux d'employer EZCollab (plateforme modérée ou ouverte) pour échanger des informations ou des données au sein du groupe.

Confrontation des politiques d'utilisation des antiviraux et des résultats de la surveillance

La revue Cochrane des données de test des INA a été publiée dans les semaines précédant la réunion du groupe de travail AVWG.⁶ Les principaux résultats et les grandes conclusions de la revue de 2014 ont été présentés au groupe et ont été confrontés au traitement antiviral actuel de la grippe et aux conseils prophylactiques proposés par plusieurs organisations clés comme les *Centers for Disease Control and Prevention* des États-Unis d'Amérique (CDC) et l'OMS. La Collaboration Cochrane a conclu à une efficacité limitée à l'issue de son examen de l'ensemble des données de test pour l'oseltamivir et le zanamivir. Toutefois, ces tests ont été effectués sur des individus par ailleurs en bonne santé, exposés à un faible risque de complications. Les orientations thérapeutiques fournies par la plupart des organisations s'intéressent principalement aux bénéfices du traitement pour les patients appartenant à des groupes à haut risque ou hospitalisés, et proposent de débiter celui-ci à un stade précoce, en administrant les INA de manière empirique. Ces orientations sont inspirées d'études observationnelles et pas uniquement d'essais cliniques randomisés.

Travaux futurs

Pour l'année à venir, le groupe de travail AVWG s'est donné pour principal objectif de publier plusieurs documents, dont « Le point sur l'incidence mondiale et la distribution géographique des virus présentant une diminution de l'inhibition par les INA sur la période 2012-2013 », opération suivie de l'élaboration d'un projet et de la diffusion de la même publication concernant la période 2013-2014. Publier le document d'orientation pratique à la fois sur le site Web de l'OMS et dans une revue à comité de lecture fera aussi partie des priorités pour 2014-2015. Un projet de publication portant principalement sur la manière d'assister les cliniciens dans l'interprétation des données de laboratoire et l'amélioration des résultats du traitement chez les patients sera également mis au point. Le but sera de fournir des informations claires sur l'incidence des données de surveillance sur les critères de classification de l'AVWG (inhibition de la neuraminidase, diminution de l'inhibition, forte diminution de l'inhibition) et sur ce que l'on sait des liens avec l'issue clinique.

La possibilité d'élargir le rôle du groupe de travail à la formation a aussi été discutée. L'intérêt d'ateliers de laboratoire humide pour l'enseignement de nouvelles techniques a été exploré et, globalement, il a été jugé qu'une formation individuelle d'enseignant à enseigné (jumelage) apporterait davan-

⁶ Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD008965 Available a (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718923>); accessed June 2015.

⁶ Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD008965 Disponible à l'adresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718923>; consulté en juin 2015.

within the CCs, but if training requests increase, the AVWG could step in. There was discussion of whether the AVWG can work together with or complement the isirv-Antiviral Group.

Following previous meetings, a table summarizing all amino acid substitutions affecting NAI susceptibility was produced. A short version of this table was published on the AVWG WHO website.⁷ It was decided to present only those substitutions found clinically or from surveillance, and not those from laboratory research studies such as reverse genetics analysis. Further discussion at this meeting led to the decision that an extensive comprehensive table would be useful as a reference guide. However, because of the current paucity of data, the table will not include information on non-seasonal human subtypes, and because the table will be large, it will be split into 3 separate tables, one each for N1, N2 and Flu B NA. ■

⁷ See http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/antiviral_susceptibility/nai_overview/en/

tage. Actuellement, il est possible de délivrer ces formations individuelles à l'intérieur des CC, mais si la demande en formation augmente, le groupe de travail AVWG pourrait apporter sa contribution à cet effort. Les possibilités que les groupes AVWG et isirv-Antiviral collaborent ou que les activités de ces groupes se complètent ont été examinées.

À l'issue des réunions précédentes, il a été dressé un tableau récapitulatif de toutes les substitutions d'acide aminé capables d'affecter la sensibilité aux INA. Une version abrégée de ce tableau a été diffusée sur le site Web de l'OMS.⁷ Il a été décidé de ne présenter que les substitutions mises en évidence par l'activité clinique ou la surveillance et non celles repérées par les travaux de recherche en laboratoire comme les analyses génétiques inverses. Des discussions plus poussées lors de la réunion ont conduit à décider qu'un tableau complet et développé serait également utile comme guide de référence. Néanmoins, en raison de la rareté des données à ce jour, ce tableau ne contiendra pas d'informations sur les sous-types humains non saisonniers et, compte tenu de son ampleur, il sera divisé en 3 sous-tableaux séparés, consacrés respectivement aux neuraminidases N1, N2 et du virus grippal B. ■

⁷ Voir http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/antiviral_susceptibility/nai_overview/en/

How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to listserv@who.int. The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à listserv@who.int en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

www.who.int/wer

Email • send message **subscribe wer-reh** to listserv@who.int
Content management & production • wantzc@who.int or werreh@who.int

www.who.int/wer

Email • envoyer message **subscribe wer-reh** à listserv@who.int
Gestion du contenu & production • wantzc@who.int or werreh@who.int

WHO web sites on infectious diseases – Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Avian influenza	http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/	Grippe aviaire
Buruli ulcer	http://www.who.int/buruli/en/	Ulcère de Buruli
Child and adolescent health and development	http://www.who.int/child_adolescent_health/en/	Santé et développement des enfants et des adolescents
Cholera	http://www.who.int/cholera/en/	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Dengue (DengueNet)	http://apps.who.int/globalatlas/	Dengue (DengueNet)
Epidemic and pandemic surveillance and response	http://www.who.int/csr/en/	Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie
Eradication/elimination programmes	http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/	Programmes d'éradication/élimination
Fact sheets on infectious diseases	http://www.who.int/topics/infectious_diseases/factsheets/en/	Aide-mémoires sur les maladies infectieuses
Filariasis	http://www.filaria.org	Filariose
Geographical information systems (GIS)	http://gamapserver.who.int/mapLibrary/	Systèmes d'information géographique
Global atlas of infectious diseases	http://apps.who.int/globalatlas/	Atlas mondial des maladies infectieuses
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/	Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	http://www.who.int/topics/en	La santé de A à Z
Human African trypanosomiasis	http://www.who.int/trypanosomiasis_african/en/	Trypanosomiase humaine africaine
Influenza	http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/	Grippe
Influenza network (FluNet)	http://who.int/flunet	Réseau grippe (FluNet)
International Health Regulations	http://www.who.int/ihr/en/	Règlement sanitaire international
International travel and health	http://www.who.int/ith/en/	Voyages internationaux et santé
Leishmaniasis	http://www.who.int/leishmaniasis/en	Leishmaniose
Leprosy	http://www.who.int/lep/en	Lèpre
Lymphatic filariasis	http://www.who.int/lymphatic_filariaisis/en/	Filariose lymphatique
Malaria	http://www.who.int/malaria/en	Paludisme
Neglected tropical diseases	http://www.who.int/neglected_diseases/en/	Maladies tropicales négligées
Outbreak news	http://www.who.int/csr/don/en	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	http://www.polioeradication.org/casecount.asp	Poliomyélite
Rabies	http://www.who.int/rabies/en	Rage
Global Foodborne Infections Network (GFN)	http://www.who.int/gfn/en	Réseau mondial d'infections d'origine alimentaire
Smallpox	http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en	Variole
Schistosomiasis	http://www.who.int/schistosomiasis/en/	Schistosomiase
Soil-transmitted helminthiases	http://www.who.int/intestinal_worms/en/	Géohelminthiases
Tropical disease research	http://www.who.int/tdr/	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	http://www.who.int/tb/en and/et http://www.stoptb.org	Tuberculose
Immunization, Vaccines and Biologicals	http://www.who.int/immunization/en/	Vaccination, Vaccins et Biologiques
Weekly Epidemiological Record	http://www.who.int/wer/	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response	http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html	Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies
WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)	http://www.who.int/whopes/en	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)
WHO Mediterranean Centre for Vulnerability Reduction, Tunis	http://wmc.who.int/	Centre Méditerranéen de l'OMS pour la Réduction de la Vulnérabilité à Tunis (WMC)
Yellow fever	http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/	Fièvre jaune