



Contents

- 561 Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness
- 571 Chikungunya disease: gaps and opportunities in public health and research in the Americas

Sommaire

- 561 Caractéristiques génétiques et antigéniques des virus grippaux zoonotiques et mise au point de virus vaccinaux candidats pour se préparer à une pandémie
- 571 Chikungunya: lacunes et opportunités en matière de recherche et de santé publique dans les Amériques

Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness

September 2015

The development of representative candidate influenza vaccine viruses (CVV), coordinated by WHO, remains an essential component of the overall global strategy for pandemic preparedness.

Zoonotic influenza viruses continue to be identified and often evolve both genetically and antigenically, leading to the need to update CVVs for pandemic preparedness purposes. Changes in the genetic and antigenic characteristics of these viruses, their relationship to existing CVVs, and the associated potential risks for public health, justify the need to select and develop new CVVs.

Selection and development of CVVs are the first steps towards timely vaccine production and do not imply a recommendation for initiating manufacture. National authorities may consider the use of one or more of these CVVs for pilot lot vaccine production, clinical trials and other pandemic preparedness purposes based on their assessment of public health risk and need.

This document summarizes the genetic and antigenic characteristics of recent zoonotic influenza viruses and related viruses circulating in animals, and updates information on the availability of CVVs. Institutions that wish to receive these CVVs should contact WHO at girs-whoq@who.int or the institutions listed in announcements published on the WHO website.¹

Caractéristiques génétiques et antigéniques des virus grippaux zoonotiques et mise au point de virus vaccinaux candidats pour se préparer à une pandémie

Septembre 2015

La mise au point de virus grippaux vaccinaux candidats représentatifs, coordonnée par l'OMS, reste une composante essentielle de la stratégie mondiale globale de préparation à une pandémie.

Des virus grippaux zoonotiques continuent d'être identifiés et ces virus évoluent souvent à la fois sur les plans génétiques et antigéniques, ce qui impose une actualisation des virus vaccinaux candidats destinés à la préparation à une pandémie. L'évolution des caractéristiques génétiques et antigéniques de ces virus, leur parenté avec les virus vaccinaux candidats existants et les risques potentiels associés pour la santé publique justifient que l'on sélectionne et que l'on mette au point de nouveaux virus vaccinaux candidats.

La sélection et la mise au point des virus vaccinaux candidats représentent les premières étapes vers la production en temps utile de vaccins et ne supposent pas qu'il ait été recommandé de mettre en route la fabrication de ces vaccins. Les autorités nationales peuvent envisager d'utiliser un ou plusieurs de ces virus vaccinaux candidats pour la production de lots pilotes de vaccins, la réalisation d'essais cliniques et d'autres opérations de préparation à une pandémie, en fonction de leur évaluation des risques et des besoins pour la santé publique.

Le présent document récapitule les caractéristiques génétiques et antigéniques des virus grippaux zoonotiques récents et des virus apparentés circulant chez des animaux et fait le point sur les virus vaccinaux candidats disponibles. Les institutions souhaitant recevoir des virus vaccinaux candidats devront prendre contact avec l'OMS à l'adresse girs-whoq@who.int ou avec les institutions dont les noms figurent dans les communiqués publiés sur le site Web de l'OMS.¹

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

10.2015
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>

¹ See <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>

(1) Influenza A(H5)

Since their re-emergence in 2003, highly pathogenic avian influenza (HPAI) A(H5N1) viruses of the A/goose/Guangdong/1/96 haemagglutinin (HA) lineage have become enzootic in some countries, have infected wild birds and continue to cause outbreaks in poultry and sporadic human infections. These A(H5N1) viruses have diversified genetically and antigenically, including the emergence of viruses with substitutions of the N1 gene for N2, N3, N6 or N8 genes, leading to the need for multiple CVVs. This summary provides updates on the characterization of A/goose/Guangdong/1/96-lineage A(H5) viruses and the current status of the development of influenza A(H5) CVVs.

Influenza A(H5) activity from 24 February 2015 to 21 September 2015

A(H5) human infections have been reported to the WHO by China (4 cases), Egypt (64 cases) and Indonesia (2 cases);² in these countries A(H5) infections have also been detected in birds. Characterized cases in Egypt and Indonesia and 3 of the cases in China were caused by A(H5N1) viruses. One human infection in China was caused by an A(H5N6) virus. A(H5) viruses were detected in birds in Bangladesh, Bhutan, Bulgaria, Burkina Faso, Cambodia, Canada, China, Côte d'Ivoire, Egypt, Ghana, Hong Kong Special Administrative Region of China (Hong Kong SAR), India, Indonesia, Islamic Republic of Iran, Israel, Kazakhstan, Myanmar, Niger, Nigeria, Republic of Korea, Romania, Russian Federation, Turkey, United States of America, Viet Nam and West Bank and Gaza Strip (*Table 1*).

Antigenic and genetic characteristics of influenza A(H5) viruses

The nomenclature for phylogenetic relationships among the HA genes of A/goose/Guangdong/1/96-lineage A(H5) viruses is defined in consultation with representatives of the WHO, the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), the World Organisation for Animal Health (OIE) and academic institutions.³

Viruses circulating and characterized from 24 February 2015 to 21 September 2015 belonged to the following clades.

Clade 2.1.3.2a viruses were detected in a father and son in Indonesia. The HA genes of these viruses were identical to each other and similar to that of the CVV derived from A/Indonesia/NIHRD11771/2011. No antigenic information is available.

Clade 2.2.1.2 viruses were detected in poultry in Israel and the West Bank and Gaza Strip and in poultry and humans in Egypt. The viruses were genetically similar to viruses detected in previous periods. Antigenically the viruses available for testing reacted well with ferret antiserum raised against A/Egypt/N04915/2014 for which a CVV is under development.

(1) Grippe A(H5)

Depuis leur réémergence en 2003, des virus de la grippe aviaire A(H5N1) hautement pathogène contenant le gène de l'hémagglutinine (HA) de la lignée A/goose/Guangdong/1/96 sont devenus enzootiques dans certains pays, ont infecté des oiseaux sauvages et continuent de provoquer des flambées chez les volailles et des infections sporadiques chez les humains. Ces virus A(H5N1) se sont diversifiés sur les plans génétiques et antigéniques, notamment par l'apparition de virus porteurs d'une substitution du gène N1 par un gène N2, N3, N6 ou N8, d'où la nécessité de mettre au point plusieurs virus vaccinaux candidats. Le présent résumé fait le point sur la caractérisation des virus A(H5) de la lignée A/goose/Guangdong/1/96 et sur l'état d'avancement actuel de la préparation de virus candidats devant entrer dans la composition d'un vaccin contre la grippe A(H5).

Activité de la grippe A(H5) du 24 février 2015 au 21 septembre 2015

Des infections humaines par la grippe A(H5) ont été notifiées à l'OMS par la Chine (4 cas), l'Égypte (64 cas) et l'Indonésie (2 cas);² pays dans lesquels on a également détecté les virus correspondants chez des oiseaux. Les cas caractérisés en Égypte et en Indonésie et 3 des cas chinois étaient dus à des virus A(H5N1). L'une des infections humaines détectées en Chine était imputable à un virus A(H5N6). Des virus A(H5) ont été détectés chez des oiseaux dans les pays et territoires suivants: Bande de Gaza, Bangladesh, Bhoutan, Bulgarie, Burkina Faso, Cambodge, Chine, Cisjordanie, Côte d'Ivoire, Égypte, États-Unis d'Amérique, Fédération de Russie, Ghana, Inde, Indonésie, Israël, Kazakhstan, Myanmar, Niger, Nigéria, Région administrative spéciale de Hong Kong de la République populaire de Chine (RAS de Hong Kong), République de Corée, République islamique d'Iran, Roumanie, Turquie et Viet Nam (*Tableau 1*).

Caractéristiques antigéniques et génétiques des virus grippaux A(H5)

La nomenclature des liens de parenté phylogénétique existant entre les gènes de l'hémagglutinine (HA) des virus grippaux A(H5) de la lignée A/goose/Guangdong/1/96 est définie en consultation avec des représentants de l'OMS, de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et d'établissements d'enseignement supérieur.³

Les virus circulants caractérisés entre le 24 février 2015 et le 21 septembre 2015 appartenaient aux clades suivants.

Clade 2.1.3.2a Des virus de ce clade ont été détectés chez un père et son fils en Indonésie. Les gènes de l'HA de ces virus étaient identiques entre eux et similaires à ceux des virus vaccinaux candidats dérivés de la souche A/Indonesia/NIHRD11771/2011. Aucune donnée antigénique n'est disponible.

Clade 2.2.1.2 Des virus de ce clade ont été détectés chez des volailles de la Bande de Gaza, en Cisjordanie et en Israël, ainsi que chez des volailles et des êtres humains en Égypte. Ces virus étaient génétiquement similaires aux virus détectés au cours des périodes précédentes. Sur le plan antigénique, les virus disponibles pour être testés réagissaient bien avec des immunsérums de furet dirigés contre la souche A/Egypt/N04915/2014, à partir de laquelle un virus vaccinal candidat est en cours de préparation.

² See http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/

³ WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group. Revised and updated nomenclature for highly pathogenic avian influenza A(H5N1) viruses. John Wiley & Sons Ltd. 2014 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12324/epdf>).

² Voir http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/

³ WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group. Revised and updated nomenclature for highly pathogenic avian influenza A(H5N1) viruses. John Wiley & Sons Ltd. 2014 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12324/epdf>).

Table 1 **Recent influenza A(H5) activity reported to international agencies**
 Tableau 1 **Activité récente de la grippe A(H5) signalée aux agences internationales**

Country, area or territory – Pays, zone ou territoire	Host/source – Hôte/Source	Genetic clade ^a – Clade génétique ^a
Bangladesh	Poultry – Volaille	2.3.2.1a
Bhutan – Bhoutan	Poultry – Volaille	2.3.2.1a
Bulgaria – Bulgarie	Wild birds – Oiseaux sauvages	2.3.2.1c
Burkina Faso	Poultry – Volaille	2.3.2.1c
Cambodia – Cambodge	Poultry – Volaille	2.3.2.1c
Canada	Poultry – Volaille	2.3.4.4 (H5N2)
China – Chine	Poultry/environmental – Volaille/Environnemental	2.3.2.1c, 2.3.4.4 (H5N1/N2/N3/N6/N8/N9) 3 H5N1, 2.3.4.4 (H5N6)
China, Hong Kong SAR – Chine, Hong Kong RAS	Human (4) ^b – Humain (4) ^b	2.3.4.4 (H5N6)
China, Hong Kong SAR – Chine, Hong Kong RAS	Wild birds – Oiseaux sauvages	2.3.4.4 (H5N6)
Côte d'Ivoire	Poultry – Volaille	2.3.2.1c
Egypt – Egypte	Poultry – Volaille	2.2.1.2
Egypt – Egypte	Human (64) – Humain (64)	2.2.1.2
Ghana	Poultry – Volaille	2.3.2.1c
India – Inde	Poultry/wild birds – Volaille/oiseaux sauvages	2.3.2.1a/2.3.2.1c
Indonesia – Indonésie	Poultry – Volaille	2.3.2.1c
Indonesia – Indonésie	Human (2) – Humain (2)	2.1.3.2a
Iran (Islamic Republic of) – Iran (République islamique d')	Poultry – Volaille	Unknown – Non connu
Israel – Israël	Poultry – Volaille	2.2.1.2
Kazakhstan	Wild bird – Oiseaux sauvages	2.3.2.1c
Myanmar	Poultry – Volaille	2.3.4.2
Niger	Poultry – Volaille	2.3.2.1c
Nigeria – Nigéria	Poultry – Volaille	2.3.2.1c
Republic of Korea – République de Corée	Poultry – Volaille	2.3.4.4 (H5N8)
Romania – Roumanie	Wild birds – Oiseaux sauvages	2.3.2.1c
Russian Federation – Fédération de Russie	Wild birds – Oiseaux sauvages	2.3.2.1c
Turkey – Turquie	Poultry – Volaille	2.3.2.1c
United States of America – Etats Unis d'Amérique	Poultry/wild birds – Volaille/oiseaux sauvages	2.3.4.4 (H5N1/N2/N8)
Viet Nam	Poultry – Volaille	2.3.2.1c/2.3.4.4 (H5N1/N6)
West Bank and Gaza Strip – Cisjordanie et bande de Gaza	Poultry – Volaille	2.2.1.2

^a Based on available sequences. – Basé sur les séquences disponibles.

^b Numbers in parentheses denotes the number of human cases reported to WHO with illness onset dates falling within reporting period. – Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de cas humains notifiés à l'OMS au cours de cette période.

Clade 2.3.2.1a viruses were detected in birds in Bangladesh, Bhutan and India. The HA genes of the viruses from Bangladesh and Bhutan and from one of the 2 viruses from India were similar to those of viruses detected previously. The majority of viruses from Bangladesh reacted well with ferret antiserum raised against A/duck/Bangladesh/19097/2013 for which a CVV has been developed. The HA gene of the second virus from India was genetically distinct; no antigenic data are available for this virus.

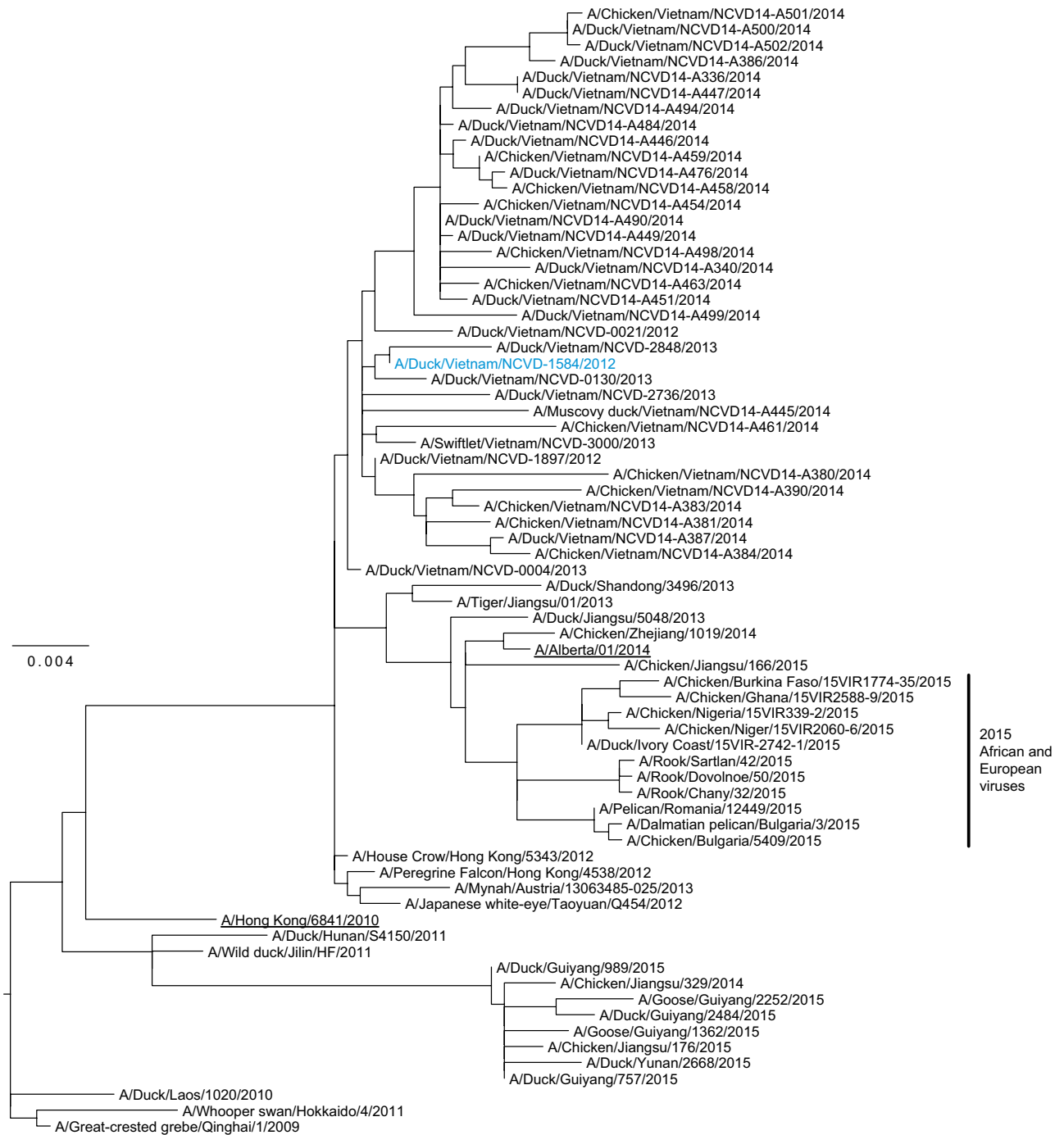
Clade 2.3.2.1c viruses were detected in birds in Bulgaria, Burkina Faso, China, Côte d'Ivoire, Ghana, India, Kazakhstan, Niger, Nigeria, Romania, Russian Federation, Turkey and Viet Nam. Increased genetic heterogeneity in HA gene sequences was observed within recent viruses from Africa and Europe within this clade (Figure 1), and some antigenic diversity was observed. Most isolates remained antigenically similar to the CVV derived from A/duck/Viet Nam/NCVD-1584/2012.

Clade 2.3.2.1a Des virus de ce clade ont été détectés chez des oiseaux au Bangladesh, au Bhoutan et en Inde. Les gènes de l'HA des virus isolés au Bangladesh et au Bhoutan et de l'un des 2 virus détectés en Inde étaient similaires à ceux des virus détectés auparavant. La majorité des virus trouvés au Bangladesh ont bien réagi avec un immunosérum de furet obtenu après inoculation de la souche A/duck/Bangladesh/19097/2013, ayant servi à la préparation d'un virus vaccinal candidat. Le gène de l'HA du second virus détecté en Inde était génétiquement distinct: aucune donnée antigénique n'est disponible pour ce virus.

Clade 2.3.2.1c Des virus de ce clade ont été détectés chez des oiseaux en Bulgarie, au Burkina Faso, en Chine, en Côte d'Ivoire, dans la Fédération de Russie, au Ghana, en Inde, au Kazakhstan, au Niger, au Nigéria, en Roumanie, en Turquie et au Viet Nam. Une hétérogénéité génétique accrue dans les séquences de gènes de l'HA a été observée parmi les virus récents provenant d'Afrique et d'Europe à l'intérieur de ce clade (Figure 1), ainsi qu'une certaine diversité sur le plan antigénique. La plupart des isolements restaient similaires sur le plan antigénique aux virus vaccinaux candidats dérivés de la souche A/duck/Viet Nam/NCVD-1584/2012.

Figure 1 **Phylogenetic relationships of A(H5N1) clade 2.3.2.1c haemagglutinin genes**

Figure 1 **Classification phylogénétique des gènes de l'hémagglutinine des virus grippaux A(H5N1) appartenant au clade 2.3.2.1c**



The available candidate vaccine viruses appear in **blue** and human viruses are **underlined in bold font**. The scale bar represents the number of substitutions per site. Bootstrap supports of topology are shown above selected nodes. – Les virus vaccinaux candidats apparaissent en **bleu** et les virus humains sont **soulignés en caractères gras**. La barre d'échelle représente le nombre de substitutions par site.

Clade 2.3.4.2 viruses were detected in poultry in Myanmar. These viruses were genetically similar to previously circulating viruses in Myanmar. The viruses reacted well with post-infection ferret antiserum raised against the CVV developed from the clade 2.3.4.2 virus A/chicken/Bangladesh/11RS1984-30/2011.

Clade 2.3.4.4 viruses were detected in birds in Canada, Hong Kong SAR, Republic of Korea, United States of America and Viet Nam and in birds, environmental samples and a human in China. The HA genes of these viruses were similar to those of viruses isolated previously. While considerable genetic heterogeneity exists among viruses in this clade, the majority of recent viruses react well with post-infection ferret antiserum raised to A/Sichuan/26221/2014 (H5N6) or A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 (H5N8)-like viruses. Due to the high incidence of poultry outbreaks in North America caused by A(H5N2) clade 2.3.4.4 viruses, analysis of additional A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014-like CVVs with an N2 neuraminidase is ongoing to optimize coverage of recent viruses in this group.

Influenza A(H5) candidate vaccine viruses

Based on the available antigenic, genetic and epidemiologic data, no new A(H5) CVVs are proposed. The available and pending A(H5) CVVs are listed in *Table 2*. National authorities may consider the use of one or more of these A(H5) CVVs for pilot lot vaccine production, clinical trials and other pandemic preparedness purposes based on their assessment of public health risk and need. As the viruses continue to evolve, new A(H5) CVVs may be developed.

(2) Influenza A(H7N9)

Influenza A(H7) viruses have been detected in poultry populations worldwide with the associated disease ranging from mild to severe. Human infections with avian influenza A(H7N9) viruses were first reported to WHO on 31 March 2013.

Influenza A(H7N9) activity from 24 February 2015 to 21 September 2015

During this period, 105 human cases of avian influenza A(H7N9) virus infection were reported to WHO, all from China, bringing the total number of cases to 667 with 275 deaths reported. Recent A(H7N9) viruses were genetically similar to those detected previously. No new antigenic information is available.

Influenza A(H7N9) candidate vaccine viruses

Based on the current epidemiologic and virologic data, no new A(H7N9) CVVs have been proposed. Available A(H7N9) CVVs are shown in *Table 3*. National authorities may consider the use of one or more of these A(H7N9) CVVs for pilot lot vaccine production, clinical trials and other pandemic preparedness purposes based on their assessment of public health risk and need. As

Clade 2.3.4.2 Des virus de ce clade ont été détectés chez des volailles au Myanmar. Ces virus étaient similaires sur le plan génétique à ceux précédemment circulants dans ce pays. Ces virus réagissaient bien avec des immunosérums de furet postinfection obtenus après inoculation du virus vaccinal candidat élaboré à partir du virus A/chicken/Bangladesh/11RS1984-30/2011 du clade 2.3.4.2.

Clade 2.3.4.4 Des virus de ce clade ont été détectés chez des oiseaux au Canada, aux États-Unis d'Amérique, dans la RAS de Hong Kong, en République de Corée et au Viet Nam ainsi que dans des prélèvements environnementaux, chez des oiseaux et chez des êtres humains en Chine. Les gènes de l'HA de ces virus étaient similaires à ceux de virus précédemment isolés. Malgré la très grande hétérogénéité génétique entre les virus de ce clade, la majorité des virus récents réagissent bien avec des immunosérums de furet postinfection obtenus après inoculation de la souche A/Sichuan/26221/2014 (H5N6) ou de la souche A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 (H5N8). En raison de la forte incidence parmi les volailles d'Amérique du Nord des flambées causées par des virus A(H5N2) du clade 2.3.4.4, l'analyse d'une souche vaccinale candidate supplémentaire A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014, possédant une neuraminidase N2, est en cours pour optimiser la couverture des virus récents appartenant à ce groupe.

Virus candidats à la préparation d'un vaccin contre la grippe A(H5)

Au vu des données antigéniques, génétiques et épidémiologiques disponibles, aucun nouveau virus vaccinal candidat A(H5) n'est proposé. Les virus vaccinaux candidats A(H5) disponibles et en attente de décision sont recensés dans le *Tableau 2*. Les autorités nationales peuvent envisager d'utiliser un ou plusieurs de ces virus vaccinaux candidats A(H5) pour la production de lots pilotes de vaccins, la réalisation d'essais cliniques et d'autres opérations de préparation à une pandémie, en fonction de leur évaluation des risques et des besoins pour la santé publique. Ces virus continuant d'évoluer, de nouveaux virus vaccinaux candidats A(H5) pourraient être préparés.

(2) Grippe A(H7N9)

Des virus grippaux A(H7) ont été détectés parmi les populations de volailles partout dans le monde, avec une maladie associée allant de bénigne à sévère. Des infections humaines par des virus grippaux aviaires A(H7N9) ont été notifiées pour la première fois à l'OMS le 31 mars 2013.

Activité de la grippe A(H7N9) du 24 février 2015 au 21 septembre 2015

Pendant cette période, 105 cas humains d'infection par un virus grippal aviaire A(H7N9) ont été notifiés à l'OMS par la Chine, ce qui porte le nombre total de cas à 667, dont 275 mortels. Les virus A(H7N9) récents étaient similaires sur le plan génétique à ceux détectés précédemment. Aucune nouvelle donnée antigénique n'est disponible.

Virus candidats à la préparation d'un vaccin contre la grippe A(H7N9)

Au vu des données épidémiologiques et virologiques actuelles, aucun nouveau virus vaccinal candidat A(H7N9) n'a été proposé. Les virus vaccinaux candidats A(H7N9) disponibles sont présentés dans le *Tableau 3*. Les autorités nationales peuvent envisager d'utiliser un ou plusieurs de ces virus vaccinaux pour la production de lots pilotes de vaccins, la réalisation d'essais cliniques et d'autres opérations de préparation à une pandémie, en fonc-

Table 2 **Status of development of influenza A(H5) candidate vaccine virus**
 Tableau 2 **État d'avancement dans la mise au point des virus vaccinaux candidats A(H5)**

Candidate vaccine viruses – Virus vaccinaux candidats	Clade	Institution*	Available – Disponible
A/Viet Nam/1203/2004 (CDC-RG; SJRG-161052)	1	CDC and SJCRH – CDC et SJCRH	Yes – Oui
A/Viet Nam/1194/2004 (NIBRG-14)	1	NIBSC	Yes – Oui
A/Cambodia/R0405050/2007 (NIBRG-88)	1.1	NIBSC	Yes – Oui
A/Cambodia/X0810301/2013 (IDCDC-RG34B)	1.1.2	CDC	Yes – Oui
A/duck/Hunan/795/2002 (SJRG-166614)	2.1.1	SJCRH/HKU	Yes – Oui
A/Indonesia/5/2005 (CDC-RG2)	2.1.3.2	CDC	Yes – Oui
A/Indonesia/NIHRD11771/2011 (NIIDRG-9)	2.1.3.2a	NIID	Yes – Oui
A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005 (SJRG-163222)	2.2	SJCRH/HKU	Yes – Oui
A/chicken/India/NIV33487/2006 (IBCDC-RG7)	2.2	CDC/NIV	Yes – Oui
A/whooper swan/Mongolia/244/2005 (SJRG-163243)	2.2	SJCRH	Yes – Oui
A/Egypt/2321-NAMRU3/2007 (IDCDC-RG11)	2.2.1	CDC	Yes – Oui
A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG-23)	2.2.1	NIBSC	Yes – Oui
A/Egypt/N03072/2010 (IDCDC-RG29)	2.2.1	CDC	Yes – Oui
A/Egypt/3300-NAMRU3/2008 (IDCDC-RG13)	2.2.1.1	CDC	Yes – Oui
A/common magpie/Hong Kong/5052/2007 (SJRG-166615)	2.3.2.1	SJCRH/HKU	Yes – Oui
A/Hubei/1/2010 (IDCDC-RG30)	2.3.2.1a	CDC	Yes – Oui
A/duck/Bangladesh/19097/2013 (SJ007)	2.3.2.1a	SJCRH	Yes – Oui
A/barn swallow/Hong Kong/D10-1161/2010 (SJ-003)	2.3.2.1b	SJCRH/HKU	Yes – Oui
A/chicken/Hong Kong/AP156/2008 (SJ002)	2.3.4	SJCRH/HKU	Yes – Oui
A/Anhui/1/2005 (IBCDC-RG6)	2.3.4	CDC	Yes – Oui
A/duck/Laos/3295/2006 (CBER-RG1)	2.3.4	FDA	Yes – Oui
A/Japanese white eye/Hong Kong/1038/2006 (SJRG-164281)	2.3.4	SJCRH/HKU	Yes – Oui
A/chicken/Bangladesh/11rs1984-30/2011 (IDCDC-RG36)	2.3.4.2	CDC	Yes – Oui
A/Guizhou/1/2013 (IDCDC-RG35)	2.3.4.2	CDC/CCDC	Yes – Oui
A/goose/Guiyang/337/2006 (SJRG-165396)	4	SJCRH/HKU	Yes – Oui
A/chicken/Viet Nam/NCVD-016/2008 (IDCDC-RG12)	7.1	CDC	Yes – Oui
A/chicken/Viet Nam/NCVD-03/2008 (IDCDC-RG25A)	7.1	CDC	Yes – Oui
A/Sichuan/26221/2014 (IDCDC-RG42A)	2.3.4.4 (H5N6)	CDC/CCDC	Yes – Oui
A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 (IDCDC-RG43A)	2.3.4.4 (H5N8)	CDC	Yes – Oui
Candidate vaccine viruses in preparation – Virus vaccinaux candidats en préparation	Clade	Institution	Available – Disponible
A/duck/Viet Nam/NCVD-1584/2012-like	2.3.2.1c	NIBSC	Pending – En attente
A/environment/Hubei/950/2013-like	7.2	CDC/CCDC	Pending – En attente
A/Egypt/N04915/2014-like	2.2.1.2	NIBSC	Pending – En attente
A/northern pintail/Washington/40964/2014-like ^a	2.3.4.4 (H5N2)	CDC	Pending – En attente

^a A/northern pintail/Washington/40964/2014 (H5N2) is a A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014-like virus. – Le virus /northern pintail/Washington/40964/2014 (H5N2) est analogue au virus A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014.

* **Institutions distributing the candidate vaccine viruses:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention, United States; CDC/CCDC, Centers for Disease Control and Prevention, United States/Chinese Center for Disease Control and Prevention; CDC/NIV, Centers for Disease Control and Prevention, United States of America/National Institute of Virology, India; FDA, Food and Drug Administration, United States; HKU: University of Hong Kong, Hong Kong, Special Administrative Region of China; NIBSC, National Institute for Biological Standards and Control, a centre of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), England; NIID, National Institute of Infectious Diseases, Japan; SJCRH, St Jude Children's Research Hospital, United States. – **Institutions distribuant les virus vaccins candidats:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis; CDC/CCDC, CDC, Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis/Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies, Chine; CDC/NIV, Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis, en collaboration avec le National Institute of Virology, Inde; FDA, Food and Drug Administration, États-Unis; HKU: Université de Hong Kong, Hong Kong, Région administrative spéciale de la Chine; NIBSC, National Institute for Biological Standards and Control, Angleterre; NIID, Institut national des maladies infectieuses, Japon; SJCRH, St. Jude Children's Research Hospital, États-Unis.

Table 3 **Status of development of influenza A(H7N9) candidate vaccine virus**
 Tableau 3 **État d'avancement dans la mise au point des virus vaccinaux candidats A(H7N9)**

Candidate vaccine viruses – Virus vaccinaux candidats	Type	Institution*	Available – Disponible
A/Anhui/1/2013 (H7N9) IDCCD-RG33A	Reverse Genetics – Génétique inverse	CDC	Yes – Oui
A/Anhui/1/2013 (H7N9) NIBRG-268	Reverse Genetics – Génétique inverse	NIBSC	Yes – Oui
A/Anhui/1/2013 (H7N9) NIIDRG-10.1	Reverse Genetics – Génétique inverse	NIID	Yes – Oui
A/Anhui/1/2013 (H7N9) SJ005	Reverse Genetics – Génétique inverse	SJCRH	Yes – Oui
A/Shanghai/2/2013 (H7N9) NIBRG-267	Reverse Genetics – Génétique inverse	NIBSC	Yes – Oui
A/Shanghai/2/2013 (H7N9) CBER-RG4A	Reverse Genetics – Génétique inverse	FDA	Yes – Oui
A/Shanghai/2/2013 (H7N9) IDCCD-RG32A	Reverse Genetics – Génétique inverse	CDC	Yes – Oui
A/Shanghai/2/2013 (H7N9) IDCCD-RG32A.3	Reverse Genetics – Génétique inverse	CDC	Yes – Oui

* Institutions distributing the candidate vaccine viruses: CDC, Centers for Disease Control and Prevention, United States; FDA, Food and Drug Administration, United States; NIBSC, National Institute for Biological Standards and Control, a centre of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), England; NIID, National Institute of Infectious Diseases, Japan; SJCRH, St Jude Children's Research Hospital, United States. – Institutions distribuant les virus vaccinaux candidats: CDC, Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis; FDA, Food and Drug Administration, États-Unis; NIBSC, National Institute for Biological Standards and Control, Angleterre; NIID, Institut national des maladies infectieuses, Japon; SJCRH, St. Jude Children's Research Hospital, États-Unis.

the viruses continue to evolve, new A(H7N9) CVVs may be developed.

(3) Influenza A(H9N2)

Influenza A(H9N2) viruses are enzootic in poultry populations in parts of Africa, Asia and the Middle East. The majority of viruses that have been sequenced belong to the A/quail/Hong Kong/G1/97 (G1), A/chicken/Beijing/1/94 (Y280/G9), or Eurasian clades. Since 1998, when the first human infection was detected, the isolation of A(H9N2) viruses from humans and swine has been reported infrequently. In all human cases the associated disease symptoms have been mild and there has been no evidence of human-to-human transmission.

Influenza A(H9N2) activity from 24 February 2015 to 21 September 2015

Four human cases of A(H9N2) infection have been reported in this period with no fatalities. One A(H9N2) virus was isolated from a case in China. Genetically and antigenically this virus was similar to Y280-lineage A(H9N2) viruses known to circulate in birds in China. One G1-lineage A(H9N2) virus was isolated from a child in Bangladesh. This virus and those collected from poultry were genetically and antigenically similar to A/Bangladesh/0994/2011 for which a CVV has been produced. Two cases of A(H9N2) infection were reported in Egypt. Sequence data from one Egyptian case indicated the virus was genetically similar to previous G1-lineage A(H9N2) poultry viruses detected in Egypt. No antigenic information is available for the human virus but recent A(H9N2) viruses from poultry in Egypt remain antigenically similar to existing CVVs.

Influenza A(H9N2) candidate vaccine viruses

Based on the current antigenic, genetic and epidemiologic data, no new CVVs are proposed. The available A(H9N2) CVVs are listed in Table 4. National authorities may consider the use of one or more of these A(H9N2) CVVs for pilot lot vaccine production, clinical trials and

tion de leur évaluation des risques et des besoins pour la santé publique. Ces virus continuant d'évoluer, de nouveaux virus vaccinaux candidats A(H7N9) pourraient être préparés.

(3) Grippe A(H9N2)

Les virus grippaux A(H9N2) sont enzootiques parmi les populations de volailles de certaines parties de l'Afrique, de l'Asie et du Moyen-Orient. La majorité des virus qui ont été séquencés appartiennent aux clades A/quail/Hong Kong/G1/97 (G1), A/chicken/Beijing/1/94 (Y280/G9) ou eurasiens. Depuis l'année 1998, lors de laquelle on a détecté le premier cas d'infection humaine, l'isolement de virus A(H9N2) chez l'homme ou chez le porc est signalé avec une faible fréquence. Pour tous les cas humains, les symptômes de la maladie associée ont été bénins et on n'a relevé aucune preuve d'une transmission interhumaine.

Activité de la grippe A(H9N2) du 24 février 2015 au 21 septembre 2015

Quatre cas humains d'infection par un virus A(H9N2) ont notifiés pendant cette période, sans que l'on enregistre de décès. Un des virus concernés a été isolé chez un cas apparu en Chine. Sur les plans génétiques et antigéniques, ce virus était similaire aux virus A(H9N2) de la lignée Y280, dont on sait qu'ils circulent chez certains oiseaux en Chine. Un virus A(H9N2) de la lignée G1 a été isolé chez un enfant au Bangladesh. Ce virus et ceux recueillis chez des volailles étaient similaires sur le plan génétique et antigénique à la souche A/Bangladesh/0994/2011 ayant servi à la préparation d'un virus vaccinal candidat. Deux cas d'infection par un virus A(H9N2) ont été signalés en Égypte. Les données de séquençage obtenues pour un des cas égyptiens indiquaient que le virus responsable était génétiquement similaire aux virus A(H9N2) de la lignée G1, antérieurement détectés chez des volailles en Égypte. Aucune donnée antigénique n'était disponible pour le virus humain, mais les virus A(H9N2) récents, isolés chez des volailles en Égypte, restaient similaires sur le plan antigénique aux virus vaccinaux candidats existants.

Virus candidats à la préparation d'un vaccin contre la grippe A(H9N2)

Au vu des données antigéniques, génétiques et épidémiologiques actuelles, aucun nouveau virus vaccinal candidat n'a été proposé. Les virus vaccinaux candidats A(H9N2) disponibles sont recensés dans le Tableau 4. Les autorités nationales peuvent envisager d'utiliser un ou plusieurs de ces virus vaccinaux pour

Table 4 **Status of development of influenza A(H9N2) candidate vaccine virus**
 Tableau 4 **État d'avancement dans la mise au point des virus vaccinaux candidats A(H9N2)**

Candidate vaccine viruses – Virus vaccinaux candidats	Type	Clade	Institution*	Available – Disponible
A/Hong Kong/1073/1999	Wild type – Type sauvage	G1	NIBSC	Yes – Oui
A/chicken/Hong Kong/G9/1997 (NIBRG-91)	Reverse genetics – Génétique inverse	Y280/G9	NIBSC	Yes – Oui
A/chicken/Hong Kong/G9/1997 (IBCDC-2)	Conventional – Classique	Y280/G9	CDC	Yes – Oui
A/Hong Kong/33982/2009 (IDCDC-RG26)	Reverse genetics – Génétique inverse	G1	CDC	Yes – Oui
A/Bangladesh/994/2011 (IDCDC-RG31)	Reverse genetics – Génétique inverse	G1	CDC	Yes – Oui
Candidate vaccine viruses in preparation – Virus vaccinaux candidats en préparation				
A/Hong Kong/308/2014-like	Reverse genetics – Génétique inverse	Y280/G9	SJCRH	Pending – En attente

* **Institutions distributing the candidate vaccine viruses:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention, United States; NIBSC, National Institute for Biological Standards and Control, a centre of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), England; SJCRH, St Jude Children's Research Hospital, United States. – **Institutions distribuant les virus vaccinaux candidats:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis; NIBSC, National Institute for Biological Standards and Control, Angleterre; SJCRH, St. Jude Children's Research Hospital, États-Unis.

other pandemic preparedness purposes based on their assessment of public health risk and need. As the viruses continue to evolve, new A(H9N2) CVVs may be developed.

(4) Influenza A(H1N1) and A(H1N2) variants (v)⁴

Influenza A(H1N1) and A(H1N2) viruses circulate in swine populations in many regions of the world. Depending on geographic location, the genetic characteristics of these viruses differ. Human infections with swine A(H1) viruses have been documented for many years.

Influenza A(H1N1)v and A(H1N2)v activity from 24 February 2015 to 21 September 2015

Two cases of A(H1N1)v were identified in the United States during this reporting period. A fatal case was detected in Ohio during April in a person with potential occupational exposure to swine. A second severe case in Iowa was hospitalized in August. Direct contact with swine was reported. The HA genes of both viruses belonged to the classical swine gamma lineage⁵ but were genetically distant to the A(H1N1)pdm09 vaccine virus, A/California/7/2009 (Figure 2).

Haemagglutination inhibition (HI) testing with ferret antisera raised against A/California/7/2009 and recent A(H1N1)v viruses showed significantly reduced titers to A/Ohio/9/2015 (Table 5). Likewise, ferret antisera raised to A/Ohio/9/2015 did not inhibit A/California/7/2009 or several other A(H1N1)v viruses well. Inhibition of A/Ohio/9/2015 by pooled human sera collected post-vaccination with the 2013–2014 seasonal influenza vaccine was also reduced compared to other viruses. These antigenic properties are likely due to specific amino acid residues identified in A/Ohio/9/2015 and found in a proportion of circulating swine A(H1) viruses in the United States.

la production de lots pilotes de vaccins, la réalisation d'essais cliniques et d'autres opérations de préparation à une pandémie, en fonction de leur évaluation des risques et des besoins pour la santé publique. Ces virus continuant d'évoluer, de nouveaux virus vaccinaux candidats A(H9N2) pourraient être préparés.

(4) Virus grippaux variants A(H1N1) (v) et A(H1N2) (v)⁴

Les virus des gripes A(H1N1) et A(H1N2) circulent parmi les populations porcines dans de nombreuses régions du monde. Les caractéristiques génétiques et antigéniques de ces virus diffèrent selon le lieu géographique. Des infections humaines par des virus porcins A(H1) sont enregistrées depuis de nombreuses années.

Activité des gripes A(H1N1)v et A(H1N2)v du 24 février 2015 au 21 septembre 2015

Deux cas d'infection par un virus A(H1N1)v ont été identifiés aux États-Unis d'Amérique pendant la période couverte par ce rapport. Un cas mortel a été repéré en Ohio au mois d'avril chez une personne pouvant avoir été exposée à des porcs. Un second cas sévère, apparu dans l'Iowa, a été hospitalisé en août. Il a été signalé qu'il avait été en contact direct avec des porcs. Les gènes de l'HA de ces 2 virus les rattachaient à la lignée porcine gamma classique,⁵ mais étaient génétiquement distants de celui du virus vaccinal A(H1N1)pdm09, A/California/7/2009 (Figure 2).

Dans le cadre d'épreuves d'inhibition de l'hémagglutination (IH) avec des immunosérums de furet dirigés contre la souche A/California/7/2009 ou des virus récents A(H1N1)v, on a relevé une baisse significative des titres enregistrés avec la souche A/Ohio/9/2015 (Tableau 5). De manière analogue, les immunosérums de furet obtenus après inoculation de la souche A/Ohio/9/2015 n'inhibaient pas correctement la souche A/California/7/2009 ou plusieurs autres virus A(H1N1)v. L'inhibition de la souche A/Ohio/9/2015 par des sérums humains poolés recueillis après vaccination avec le vaccin contre la grippe saisonnière 2013-2014 s'est révélée également diminuée par rapport à celle d'autres virus. Il est probable que les propriétés antigéniques sont imputables à des résidus d'acide aminé identifiés sur la souche A/Ohio/9/2015 et retrouvés chez une fraction des virus A(H1) porcins circulants aux États-Unis d'Amérique.

⁴ See http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_variant/en/

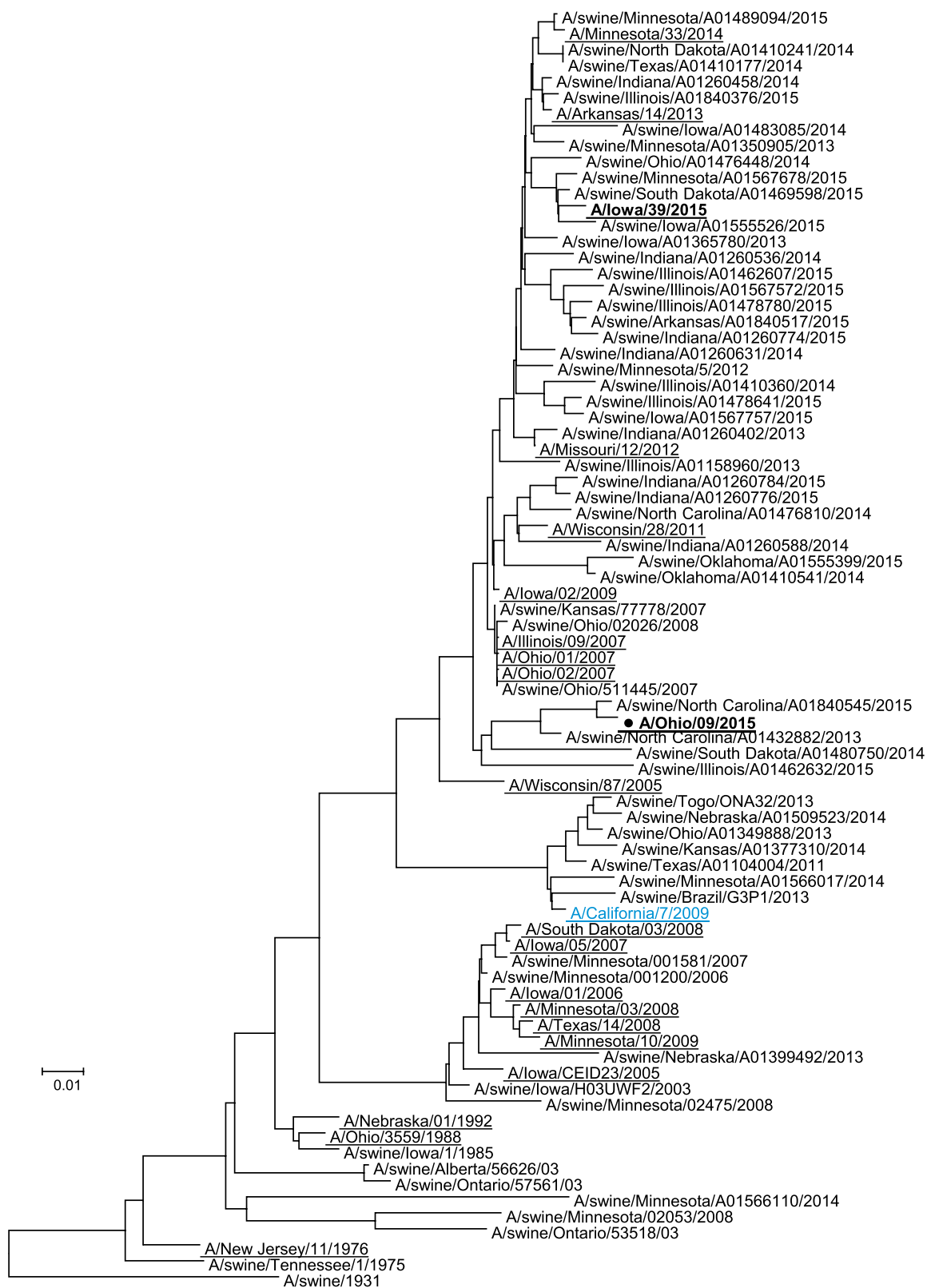
⁵ WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group. Revised and updated nomenclature for highly pathogenic avian influenza A(H5N1) viruses. John Wiley & Sons Ltd. 2014 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/zph.12049/epdf>).

⁴ Voir http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_variant/en/

⁵ WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group. Revised and updated nomenclature for highly pathogenic avian influenza A(H5N1) viruses. John Wiley & Sons Ltd. 2014 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/zph.12049/epdf>).

Figure 2 **Phylogenetic relationships of A(H1N1)v haemagglutinin genes**

Figure 2 **Classification phylogénétique des gènes de l'hémagglutinine des virus grippaux A(H1N1)v**



The available candidate vaccine viruses appear in blue. The proposed vaccine candidate is indicated (●); all human viruses are underlined and 2015 viruses are shown in bold font. The scale bar represents the number of substitutions per site. – Les virus vaccinaux candidats disponibles apparaissent en bleu. Le vaccin candidat proposé est indiqué par (●); tous les virus humains sont soulignés et les virus humains pour 2015 sont indiqués en caractères gras. La barre d'échelle représente le nombre de substitutions par site.

Table 5 **Haemagglutination inhibition reactions of influenza A(H5N1)v viruses**
 Tableau 5 **Réactions d'inhibition de l'hémagglutination obtenues avec les virus grippaux A(H5N1)v**

Reference antigens – Antigènes de référence	Lineage Lignée	CA/7	IA/1	WI/28	MO/12	MN/33	OH/9	Post-vacc Sera ^a – Sérums postvaccinaux ^a
A/California/7/2009	pdmH1N1	5120	2560	5120	2560	2560	160	1280
A/Iowa/1/2006	H1N1v	20	640	20	1280	80	2560	20
A/Wisconsin/28/2011	H1N1v	5120	2560	2560	5120	2560	320	160
A/Missouri/12/2012	H1N1v	5120	5120	5120	5120	2560	1280	1280
A/Minnesota/33/2014	H1N1v	5120	5120	2560	5120	5120	160	640
A/Ohio/9/2015	H1N1v	<	80	20	20	80	5120	20
Test antigens – Antigènes d'épreuve								
A/Iowa/39/2015	H1N1v	160	80	80	40	1280	640	320

^a 2013–2014 post-vaccine immune serum pool collected from adults aged 19–49 years. – Pool d'immunsérums postvaccinaux recueillis sur la période 2013–2014 chez des adultes de 19 à 49 ans.

Numbers in bold indicate homologous antiserum/antigen titres. – Les chiffres en caractères gras indiquent les titres d'antigènes/d'antisérum homologue.

Influenza A(H1)v candidate vaccine viruses

Based on the available antigenic, genetic and epidemiologic data, an A/Ohio/9/2015-like CVV is proposed (Table 6). National authorities may consider the use of this A(H1)v CVV for pilot lot vaccine production, clinical trials and other pandemic preparedness purposes based on their assessment of public health risk and need. As the viruses continue to evolve, new A(H1)v CVVs may be developed.

(5) Influenza A(H3N2)v

Influenza A(H3N2) viruses are enzootic in swine populations in most regions of the world. Depending on geographic location, the genetic and antigenic characteristics of these viruses differ. Human infections with swine A(H3N2) viruses have been documented in Asia, Europe and North America.⁶

Influenza A(H3N2)v activity from 24 February 2015 to 21 September 2015

Two cases of A(H3N2)v were identified in the United States during this reporting period. Direct swine contact was reported in both instances. One patient from Michigan developed illness in June and recovered following oseltamivir treatment. In July, an immuno-

Virus candidats à la préparation d'un vaccin contre la grippe A(H1)v

Au vu des données antigéniques, génétiques et épidémiologiques disponibles, un virus vaccinal candidat analogue au virus A/Ohio/9/2015 a été proposé (Tableau 6). Les autorités nationales peuvent envisager d'utiliser ce virus vaccinal candidat A(H1)v pour la production de lots pilotes de vaccins, la réalisation d'essais cliniques et d'autres opérations de préparation à une pandémie, en fonction de leur évaluation des risques et des besoins pour la santé publique. Ces virus continuant d'évoluer, de nouveaux virus vaccinaux candidats A(H1)v pourraient être préparés.

(5) Grippe A(H3N2)v

Les virus de la grippe A(H3N2) sont enzootiques parmi les populations de porcs dans la plupart des régions du monde. Les caractéristiques génétiques et antigéniques de ces virus diffèrent selon le lieu géographique. Des infections humaines par des virus porcins A(H3N2) ont été attestées en Asie, en Europe et en Amérique du Nord.⁶

Activité de la grippe A(H3N2)v du 24 février 2015 au 21 septembre 2015

Deux cas humains d'infection par un virus A(H3N2)v ont été identifiés aux États-Unis d'Amérique pendant la période couverte par le rapport. Un contact direct avec des porcs a été signalé pour les deux cas. Un habitant du Michigan a contracté la maladie en juin et s'est rétabli après un traitement par l'osel-

Table 6 **Status of development of influenza A(H1N1)v candidate vaccine virus**
 Tableau 6 **État d'avancement dans la mise au point des virus vaccinaux candidats A(H1N1)v**

Candidate vaccine viruses in preparation – Virus vaccinaux candidats en préparation	Type	Institution*
A/Ohio/9/2015	Reverse genetics – Génétique inverse	CDC

* **Institution distributing the candidate vaccine viruses:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention, United States.– **Institution distribuant les virus vaccins candidats:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis.

⁶ Myers, KP. et al. Cases of Swine Influenza in Humans: A Review of the Literature, 2007, Clin Infect Dis.44:1084.

⁶ Myers, KP. et al. Cases of Swine Influenza in Humans: A Review of the Literature, 2007, Clin Infect Dis.44:1084.

compromised person from Minnesota developed an acute respiratory illness and tested positive for A(H3N2)v. Virus isolates from each patient belonged to separate phylogenetic groups of the A(H3N2)v haemagglutinin tree. A/Michigan/39/2015 belonged to cluster IV-A,⁵ whereas A/Minnesota/38/2015 belonged to cluster IV-B. Genetically related swine viruses circulating in the United States during 2014–2015 were identified in both groups.

Despite some genetic diversity between these 2 viruses and the closest A(H3N2)v CVV, A/Minnesota/11/2010, HI tests indicated that these viruses were well-inhibited by ferret antisera raised to the A(H3N2)v CVVs, A/Minnesota/11/2010 and A/Indiana/10/2011. In addition, HI reactivity of both viruses to pooled human sera collected post-vaccination with the 2013–2014 seasonal influenza vaccine was comparable to other A(H3N2)v viruses and recent seasonal A(H3N2) vaccine viruses.

Influenza A(H3N2)v candidate vaccine viruses

Based on the available antigenic, genetic and epidemiologic data, no new A(H3N2)v CVVs are proposed. The available A(H3N2)v CVVs are listed in *Table 7*. National authorities may consider the use of one or more of these A(H3N2)v CVVs for pilot lot vaccine production, clinical trials and other pandemic preparedness purposes based on their assessment of public health risk and need. As the viruses continue to evolve, new A(H3N2)v CVVs may be developed. ■

tamivir. En juillet, une personne immunodéprimée originaire du Minnesota a présenté une infection respiratoire aiguë et a donné un résultat de test positif pour le virus A(H3N2)v. Les isolements viraux provenant de chacun de ces patients appartenaient à des groupes phylogénétiques séparés de l'arbre phylogénétique des gènes de l'hémagglutinine des virus A(H3N2)v. La souche A/Michigan/39/2015 appartenait au cluster IV-A,⁵ tandis que la souche A/Minnesota/38/2015 se rattachait au cluster IV-B. Des virus porcins génétiquement apparentés circulant aux États-Unis d'Amérique pendant la période 2014–2015 ont été identifiés dans les 2 groupes.

Malgré une certaine diversité génétique entre ces 2 virus et le virus vaccinal candidat A(H3N2)v le plus proche, A/Minnesota/11/2010, des épreuves d'HI ont indiqué que ces virus étaient bien inhibés par des immunsérums de furet obtenus après inoculation des virus vaccinaux candidats A(H3N2)v, A/Minnesota/11/2010 et A/Indiana/10/2011. En outre, la réactivité lors de l'inhibition de l'hémagglutination de ces 2 virus à l'égard de sérums poolés humains recueillis après vaccination avec un vaccin antigrippal pour la saison 2013–2014 était comparable à celle d'autres virus A(H3N2)v et de virus A(H3N2) ayant récemment participé à la composition du vaccin antigrippal saisonnier.

Virus candidats à la préparation d'un vaccin contre la grippe A(H3N2)

Au vu des données antigéniques, génétiques et épidémiologiques disponibles, aucun nouveau virus vaccinal candidat A(H3N2)v n'a été proposé. Les virus vaccinaux candidats A(H3N2)v disponibles sont présentés dans le *Tableau 7*. Les autorités nationales peuvent envisager d'utiliser un ou plusieurs de ces virus vaccinaux pour la production de lots pilotes de vaccins, la réalisation d'essais cliniques et d'autres opérations de préparation à une pandémie, en fonction de leur évaluation des risques et des besoins pour la santé publique. Ces virus continuant d'évoluer, de nouveaux virus vaccinaux candidats A(H3N2)v pourraient être préparés. ■

Table 7 **Status of development of influenza A(H3N2)v candidate vaccine virus**

Tableau 7 **État d'avancement dans la mise au point des virus vaccinaux candidats A(H3N2)v**

Candidate vaccine viruses – Virus vaccinaux candidats	Type	Institution*
A/Minnesota/11/2010 (NYMC X-203)	Conventional reassortant – Réassorti classique	CDC
A/Indiana/10/2011 (NYMC X-213)	Conventional reassortant – Réassorti classique	CDC

* **Institution distributing the candidate vaccine viruses:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention, United States.– **Institution distribuant les virus vaccinaux candidats:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis.

Chikungunya disease: gaps and opportunities in public health and research in the Americas

Conclusions of an expert consultation, Rockville, MA, United States of America (USA), 30 June–2 July 2015

Laurence Cibrelus,^a Barney S. Graham,^b Pilar Ramon-Pardo,^c Patricia Repik,^d Sergio Yactayo^a and the Chikungunya expert group

In 2015, the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) and WHO supported an international expert consultation on the current status of chikungunya disease in light of its recent, fast-expanding emer-

Chikungunya: lacunes et opportunités en matière de recherche et de santé publique dans les Amériques

Conclusions d'une consultation d'experts organisée à Rockville, MA (États-Unis d'Amérique) du 30 juin au 2 juillet 2015

Laurence Cibrelus,^a Barney S. Graham,^b Pilar Ramon-Pardo,^c Patricia Repik,^d Sergio Yactayo^a et le Groupe d'experts sur le chikungunya

En 2015, le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) et l'OMS ont apporté leur soutien une consultation internationale d'experts sur la situation actuelle du chikungunya, à la lumière de l'émergence récente de cette maladie et de son expan-

gence in the Americas. The meeting,¹ held on 30 June–2 July 2015 in Rockville, USA, was attended by 120 participants from 18 countries² representing 52 academic and research institutions, international organizations, vaccine manufacturers and biological products companies.³ The objectives of the consultation were to review the current knowledge on the disease, to assess the epidemic risk throughout the Americas, to identify critical gaps in knowledge, and the technologies and research infrastructure needed to control the epidemic and mitigate its impact. The consultation also aimed to foster scientific collaborations regarding studies on the prevention, diagnosis, treatment and control of chikungunya.

This report summarizes the main messages, conclusions and recommendations of the consultation.⁴

Current status of chikungunya in the Americas: identified risks and gaps

Chikungunya virus (CHIKV) emerged⁵ in the Americas in December 2013, when autochthonous transmission of the Asian CHIKV genotype was identified in St Martin. Since then chikungunya has spread to 33 countries and territories in the Caribbean, South, Central and North America⁶ with ~1.7 million cases identified (of which about 2% were laboratory-confirmed) and 252 deaths⁷ as of the end of August 2015. In the USA, ~3000 cases⁷ were reported in 2013–2015, most of which were imported, but 11 autochthonous cases were confirmed in Florida. Large outbreaks of chikungunya have occurred predominantly during the rainy season, with possible co-circulation of dengue (and Zika viruses, as recently identified in Bahia state, Brazil). Although uncertainties remain about the full characteristics of CHIKV transmission cycles⁸ in the Americas, the epidemic potential for disease outbreaks is substantial because the entire population was susceptible to the disease at the time of its introduction. There have been high attack rates (up to 60%)⁹ associated with elevated and prolonged viral loads that further increase the risk of transmission, and the epidemics peaked rapidly. The

sion rapide sur le continent américain. La réunion,¹ qui s'est tenue du 30 juin au 2 juillet 2015 à Rockville, aux États-Unis d'Amérique, a accueilli 120 participants provenant de 18 pays,² qui représentaient 52 établissements d'enseignement et de recherche, des organisations internationales, des fabricants de vaccins et des entreprises commercialisant des produits biologiques.³ Cette consultation avait pour objectifs de faire le point sur les connaissances actuelles sur la maladie, d'évaluer le risque épidémique dans l'ensemble des Amériques et d'identifier les lacunes critiques dans les connaissances et dans les technologies et les infrastructures de recherche nécessaires pour contrôler l'épidémie et atténuer son impact. Elle visait aussi à favoriser les collaborations scientifiques dans la réalisation des études sur la prévention, le diagnostic, le traitement et la maîtrise du chikungunya.

Le présent rapport résume les principaux messages ainsi que les conclusions et les recommandations importantes issues de la consultation.⁴

Situation actuelle du chikungunya dans les Amériques: risques et lacunes identifiés

Le virus du chikungunya (CHIKV) a émergé⁵ dans les Amériques en décembre 2013, lorsque l'on a identifié la transmission autochtone du génotype asiatique du CHIKV à St Martin. Depuis, ce virus s'est propagé à 33 pays et territoires des Caraïbes et du continent américain,⁶ avec ~1,7 millions de cas identifiés (dont environ 2% confirmés en laboratoire) et 252 décès⁷ à la fin du mois d'août 2015. Aux États-Unis d'Amérique, ~3000 cas⁷ ont été notifiés sur la période 2013–2015, dont la plupart étaient importés, mais 11 cas autochtones ont été confirmés en Floride. Les flambées de chikungunya de grande ampleur sont apparues de manière prédominante pendant la saison des pluies, avec une éventuelle co-circulation de la dengue (et de virus Zika, récemment identifié dans l'État de Bahia, au Brésil). S'il reste quelques incertitudes sur les caractéristiques complètes des cycles de transmission⁸ du CHIKV dans les Amériques, le potentiel épidémique des flambées qu'il occasionne est très important car la population entière était sensible à la maladie associée au moment de son introduction. On a relevé des taux d'attaque élevés (jusqu'à 60%),⁹ en association avec des charges virales importantes et durables, qui majorent encore le risque de transmission, et les épidémies ont atteint rapidement un pic. Le taux de mortalité

¹ Meeting materials, including participants list and presentations, are available from: <https://respond.niaid.nih.gov/conferences/Chikungunya/Pages/Shared-Documents.aspx>

² Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Colombia, Dominican Republic, France (Mainland, Antilles, and Reunion Islands), Haiti, India, Mexico, Peru, Senegal, Sweden, Switzerland, Trinidad & Tobago, United Kingdom and United States.

³ See <https://respond.niaid.nih.gov/conferences/Chikungunya/Documents/Chik%20Meeting%20Participant%20List.pdf>

⁴ Background and recent information on Chikungunya virus is available in No. 47, 2007, pp. 409–415 and in No. 33, 2015, pp. 410–414.

⁵ The virus possibly existed in the Americas in the late 19th century, when a "denga" syndrome, called "kidenga pepo" with clinical features close to acute Chikungunya was described in the Caribbean, then spread to New Orleans (USA) and South America (*Dumaresq PJ. Boston Med Surg J. 1928*). However there is no biological evidence of Chikungunya virus autochthonous circulation in the Americas before 2013.

⁶ An updated table of the distribution of recorded Chikungunya cases is posted weekly at: <http://www.paho.org/chikungunya>

⁷ For 2013–2014 data see: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=30198&lang=en For 2015 data see: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=31726&lang=en

⁸ Transmission cycles: sylvatique/enzootique/épipzootique, péri-urbain, urbain.

⁹ 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. Note: In Dominican Republic, CHIKV transmission peak was reached 3 months after the onset of local transmission

¹ Les documents concernant la réunion, y compris la liste des participants et les présentations, sont disponibles à l'adresse: <https://respond.niaid.nih.gov/conferences/Chikungunya/Pages/Shared-Documents.aspx>

² Australie, Autriche, Belgique, Brésil, Canada, Colombie, États-Unis d'Amérique, France (métropole, Antilles et Réunion), Haïti, Inde, Mexique, Pérou, République dominicaine, Royaume-Uni, Sénégal, Suède, Suisse, Togo & Trinidad.

³ Voir: <https://respond.niaid.nih.gov/conferences/Chikungunya/Documents/Chik%20Meeting%20Participant%20List.pdf>

⁴ Des connaissances de base et des informations récentes sur le virus du chikungunya sont disponibles dans les N° 47, 2007, pp. 409–415 et N° 33, 2015, pp. 410–414.

⁵ Il est possible que le virus ait existé dans les Amériques à la fin du 19e siècle, lorsqu'un syndrome de type dengue, appelé "kidenga pepo", présentant des caractéristiques cliniques proches de celles du chikungunya aigu, a été décrit dans les Caraïbes, puis s'est propagé à la Nouvelle-Orléans (États-Unis d'Amérique) et en Amérique du Sud (*Dumaresq PJ. Boston Med Surg J. 1928*). Cependant, on ne dispose pas de preuves biologiques de la circulation autochtone du virus du chikungunya dans les Amériques avant 2013.

⁶ Un tableau actualisé de la répartition des cas de Chikungunya enregistrés est posté chaque semaine à l'adresse: <http://www.paho.org/chikungunya>

⁷ Pour les données concernant la période 2013–2014, voir: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=30198&lang=en Pour les données de 2015, voir: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=31726&lang=en

⁸ Cycles de transmission: sylvatique/enzootique/épipzootique, péri-urbain, urbain.

⁹ 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 [citation: 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. Note: En République dominicaine, la transmission du CHIKV a atteint un pic 3 mois après l'apparition de la transmission locale.

mortality rate is being investigated. Vertical transmission from mother to newborn and transmission through body fluids¹⁰ has occurred, and severe and atypical cases have been common, resulting in debilitating long-lasting after-effects – predominantly rheumatologic – in approximately 50% of the symptomatic patients. The epidemic has also entailed significant economic costs (estimated at US\$ 1 billion in Venezuela alone in 2014), largely due to loss of work and hospitalization.^{11, 12, 13}

The epidemics occurred in areas populated by *Aedes albopictus*, which, through a mutation in the envelope protein gene E1-A226V¹⁴ – first identified during the 2006 La Reunion outbreak – acquired the capacity to efficiently transmit CHIKV, with more opportunities than the historically predominant *Aedes aegypti* vector due to factors such as habitus, ecological adaptability, invasiveness, competitiveness, and widespread geographic distribution.¹⁵ The regions affected by epidemics of chikungunya in the Americas have a history of arbovirus outbreaks such as yellow fever or dengue, whose ecology and transmission cycles are comparable to those of chikungunya, and have often been difficult to identify and contain. The potential for regional and global spread through travel and trade to temperate areas with favourable virus-vector-vertebrate and environmental conditions for *Aedes albopictus* exists in the Americas, and elsewhere as recently experienced in Europe (France 2014 and 2010, Italy 2007).¹⁶

As the rainy season approaches, chikungunya outbreaks are expected to continue, and there are limited tools to prevent infection, to diagnose and treat patients, or to detect and contain epidemics.

At present, Chikungunya prevention involves preventing mosquito bites and transmission from viraemic patients, as well as vector control through targeted limited spraying and breeding site destruction by community mobilization. There is as yet no available vaccine against chikungunya but 18 vaccine candidates are being developed using multiple approaches, including live-attenuated, whole-inactivated, replication competent and defective recombinant vectors, virus-like particles (VLP), recombinant protein subunits, and DNA. Small Phase I clinical trials have been conducted with a VLP vaccine and a measles-vectored live attenuated vaccine.^{17, 18} Follow-on Phase II clinical trials are expected to be conducted in 2015–2016 with these

est en cours d'étude. Des transmissions verticales de la mère au nouveau-né et par le biais de liquides corporels¹⁰ ont été enregistrées et les cas sévères et atypiques ont été fréquents, entraînant des séquelles durables incapacitantes – principalement rhumatologiques – chez environ 50% des cas symptomatiques. L'épidémie a également imposé des coûts économiques importants (estimés à US\$ 1 milliard pour le seul Venezuela en 2014), en grande partie dus aux journées de travail perdues et aux hospitalisations.^{11, 12, 13}

Les épidémies sont apparues dans des zones peuplées par *Aedes albopictus*, qui, grâce à une mutation du gène codant pour la protéine d'enveloppe E1-A226V¹⁴ – identifiée pour la première fois lors de la flambée de 2006 à La Réunion – a acquis la capacité à transmettre efficacement le CHIKV, avec plus de possibilités que le vecteur historiquement dominant *Aedes aegypti*, en raison de facteurs tels que l'habitus, l'adaptabilité écologique, l'invasivité, la compétitivité et une répartition géographique étendue.¹⁵ Les régions des Amériques touchées par les épidémies de chikungunya ont connu des flambées de maladie à arbovirus telles que la fièvre jaune et la dengue, dont l'écologie et les cycles de transmission sont comparables à ceux du virus CHIKV, et qui ont souvent été difficile à identifier et à contenir. Un potentiel de propagation régionale et mondiale, par le biais des voyages et du commerce, vers des zones tempérées, disposant d'un système virus-vecteurs-vertébrés et de conditions environnementales favorables pour *Aedes albopictus*, existe dans les Amériques et ailleurs, comme on l'a récemment constaté en Europe (en France en 2014 et 2010, en Italie en 2007).¹⁶

La saison des pluies approchant, on s'attend à ce que les flambées de chikungunya se poursuivent et des outils limités sont à disposition pour prévenir l'infection, diagnostiquer et traiter les malades ou détecter et contenir les épidémies.

Actuellement, la prévention du chikungunya repose sur la prévention des piqûres de moustique et de la transmission du virus par les malades virémiques, ainsi que sur la lutte antivectorielle par des pulvérisations ciblées limitées et la destruction des sites de reproduction, en mobilisant pour ce faire les communautés. Il n'y a pas encore de vaccin disponible contre le chikungunya, mais 18 vaccins candidats sont en cours de mise au point selon diverses approches, dont l'utilisation de vecteurs vivants atténués, entiers inactivés, compétents pour la réplication ou recombinés défectifs, de particules pseudovirales (PPV), de sous-unités protéiniques recombinées ou d'ADN. Des essais cliniques de phase I d'ampleur limitée ont été menés sur un vaccin à PPV et sur un vaccin vivant atténué utilisant comme vecteur le virus de la rougeole.^{17, 18} Des essais cliniques de phase

¹⁰ Blood transfusion graft.

¹¹ 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.

¹² Mavalankar D, et al. Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2008 Mar [cited 2015 Feb 15];4:412–15.

¹³ 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.

¹⁴ Tsetsarkin KA, et al. (2007) A Single Mutation in Chikungunya Virus Affects Vector Specificity and Epidemic Potential. *PLoS Pathog* 3(12): e201.

¹⁵ Vega-Rúa A, et al. (2015) Chikungunya Virus Transmission Potential by Local *Aedes* Mosquitoes in the Americas and Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 9(5): e0003780.

¹⁶ In Spain 2015, the suspect case of Chikungunya was a laboratory false positive. See: <http://www.who.int/csr/don/17-september-2015-chikungunya/en/>

¹⁷ Chang L-J, et al. Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*. 2014 2015/09/25;384(9959):2046–2052.

¹⁸ Ramsauer K, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of a recombinant measles-virus-based chikungunya vaccine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, first-in-man trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015 2015/09/25;15(5):519–527.

¹⁰ Prise de greffe des lymphocytes après une transfusion sanguine.

¹¹ 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 [citation: 15 février 2015]; 77(4), 2007, pp. 727–731.

¹² Mavalankar D, et al. Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2008 Mar [citation: 15 février 2015];4:412–415.

¹³ 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.

¹⁴ Tsetsarkin KA, et al. (2007) A Single Mutation in Chikungunya Virus Affects Vector Specificity and Epidemic Potential. *PLoS Pathog* 3(12): e201.

¹⁵ Vega-Rúa A, et al. (2015) Chikungunya Virus Transmission Potential by Local *Aedes* Mosquitoes in the Americas and Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 9(5): e0003780.

¹⁶ En Espagne en 2015, le cas présumé de Chikungunya était un faux positif des analyses de laboratoire. Voir: <http://www.who.int/csr/don/17-september-2015-chikungunya/en/>

¹⁷ Chang L-J, et al. Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*. 2014 2015/09/25;384(9959):2046–2052.

¹⁸ Ramsauer K, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of a recombinant measles-virus-based chikungunya vaccine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, first-in-man trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015 2015/09/25;15(5):519–527.

2 vaccines; several other candidate vaccines should proceed to Phase I clinical studies in 2016. Uncertainties remain about the optimal endpoints and target populations for a CHIKV vaccine. More work is needed on the correlation between neutralizing antibody titres and protection in humans, at-risk populations in varied settings, dosing, indications and strategies for preventive and/or possibly reactive immunization. Clinical efficacy trials have been complicated by the lack of available candidate vaccines and the relatively short duration of chikungunya outbreaks compared to the length of time for obtaining ethical approval and process development needed to conduct vaccine efficacy studies (which must be done during epidemics). Limited pre-existence of international collaboration and infrastructure for conducting the studies also slows down the process.

The identification of chikungunya cases and epidemics is complicated and context-specific. Part of the complexity resides in the difficult clinical and serologic differentiation between arbovirus infections which may concurrently circulate, and the diverse clinical manifestations and clinical stages of disease. Diagnostics will need improvement to support the development of vaccine and therapeutic options for acute and chronic chikungunya. Molecular¹⁹ and serologic²⁰ diagnostics are most useful during the acute viraemic and convalescent stages of chikungunya, respectively, and yield varied levels of performance (particularly serology). Laboratory diagnosis for chronic chikungunya relies mostly on serology (IgG)²¹ and no markers of disease progression exist.²² None of the commercially available rapid diagnostic tests (RDT)²³ for antigen detection have satisfactory performance. Sensitivity/specificity greater than 89% (89.4%/94.4% respectively) was only obtained with an in-house RDT for CHIKV antigen tested on a total of ~100 samples in Asia and Africa.²⁴ Rapid, point-of-care diagnostics to distinguish CHIKV from dengue infections are also needed.

The clinical features of CHIKV infection are now better described, including those of atypical and severe acute cases, and of chronic cases. Despite the existence of animal models (rhesus macaques and mice), the pathogenesis of CHIKV infections is unclear. The management of acute CHIKV-infected patients remains purely symptomatic, and the high viral load and risk of resistance are challenges for developing appropriate therapeutic approaches. The development of antiviral drugs is still at an experimental stage (favipiravir, in mouse models) and research primarily focuses on immunotherapy. Drug trials before and during epidemics were

II faisant suite à ces premiers essais devraient être réalisés de 2015 à 2016 sur ces 2 vaccins; et plusieurs autres vaccins candidats devraient être soumis à des études cliniques de phase I en 2016. Des incertitudes subsistent quant aux critères de jugement optimaux et aux populations à cibler pour un vaccin anti-CHIKV. Des travaux supplémentaires sont nécessaires concernant la corrélation entre les titres d'anticorps neutralisants et la protection des êtres humains, les populations à risque dans divers contextes, la posologie, les indications et les stratégies de vaccination préventive et/ou éventuellement réactive. Les essais cliniques d'efficacité ont été rendus plus complexes en raison du manque de vaccins candidats disponibles et par la durée relativement brève des flambées de chikungunya comparativement aux délais d'obtention de l'approbation éthique et de progression nécessaire du processus pour mener les études d'efficacité sur les vaccins (qui doivent être effectuées pendant une épidémie). La pré-existence limitée d'une collaboration internationale et d'infrastructures pour la réalisation des études de recherche a également été un frein à leur réalisation.

L'identification des cas et des épidémies de chikungunya est compliquée et dépend du contexte. Cette complexité est en partie liée aux difficultés de différenciation clinique et sérologique entre les infections à arbovirus susceptibles de circuler en parallèle ainsi qu'à la diversité des manifestations et des stades cliniques de la maladie. Le diagnostic devra être amélioré pour aider à la mise au point d'options vaccinales ou thérapeutiques contre le chikungunya aigu ou chronique. Les outils de diagnostic moléculaires¹⁹ et sérologiques²⁰ sont, respectivement, plus utiles au cours des stades de virémie aiguë et de convalescence et offrent des niveaux de performance variables (notamment la sérologie). Le diagnostic de laboratoire du chikungunya chronique repose principalement sur la sérologie (IgG)²¹ et on ne dispose d'aucun marqueur de la progression de la maladie.²² Aucun des tests diagnostiques rapides disponibles sur le marché pour la détection des antigènes (TDR)²³ ne fournit de performances satisfaisantes. On n'a obtenu une sensibilité/spécificité supérieure à 89% (89,4%/94,4% respectivement) que pour un TDR «non commercialisé» de détection des antigènes du CHIKV, testé sur ~100 échantillons au total en Asie et en Afrique.²⁴ Il est aussi nécessaire de disposer d'outils diagnostiques rapides sur les lieux de soins pour distinguer les infections à CHIKV des atteintes de dengue.

Les caractéristiques cliniques des infections à CHIKV sont maintenant mieux décrites, y compris pour les cas aigus atypiques ou sévères et pour les cas chroniques. Malgré l'existence de modèles animaux (singe rhesus et souris), la pathogenèse de cette maladie est encore mal connue. La prise en charge des cas d'infection aiguë par le CHIKV reste purement symptomatique; par ailleurs, la charge virale importante et le risque de résistance sont des défis à relever pour mettre au point des approches thérapeutiques appropriées. Le développement de médicaments antiviraux en est encore à un stade expérimental (favipiravir, sur des modèles murins) et les recherches se focalisent principalement sur l'immunothérapie. Les essais médicamenteux avant et

¹⁹ RT-PCR (real-time polymerase chain reaction); loop-mediated isothermal amplification (LAMP); and a recently developed lab-on-chip using microfluidics technology coupled with RT-PCR amplification and microarray hybridization for simultaneous identification and differentiation of 26 tropical pathogens, including Chikungunya and dengue; recombinase polymerase amplification.

²⁰ ELISA Ig M/Ig G assays with measure of antibodies titres, plaque reduction neutralization test (PRNT)

²¹ There also are inconsistent reports of positive PCR on joint synovial tissue.

²² Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1231–1239.

²³ Immunochromatographic Ig M.

²⁴ Okabayashi T, et al. Detection of Chikungunya Virus Antigen by a Novel Rapid Immunochromatographic Test. Tang Y-W, *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(2):382–388.

¹⁹ RT-PCR (amplification en chaîne par polymérase en temps réel); amplification isotherme induite par boucle (LAMP); puce de laboratoire récemment mise au point utilisant la technologie microfluidique, couplée à l'amplification RT-PCR et à l'hybridation sur puce à ADN, pour l'identification et la différenciation simultanées de 26 agents pathogènes tropicaux, dont ceux du chikungunya et de la dengue; amplification de la recombinaise-polymerase.

²⁰ Épreuves ELISA Ig M/Ig G, avec mesure des titres d'anticorps, test de séroneutralisation par réduction des plaques de lyse (PRNT)

²¹ Il existe aussi des signalements peu cohérents de PCR positive sur du tissu synovial artulaire.

²² Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1231–1239.

²³ IgM par immunochromatographie.

²⁴ Okabayashi T, et al. Detection of Chikungunya Virus Antigen by a Novel Rapid Immunochromatographic Test. Tang Y-W, *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(2):382–388.

impeded by delays in obtaining the Institutional review board²⁵ approval, even when accelerated procedures were used. The management of chronic chikungunya varies according to the clinical presentation. While patients with chronic inflammatory rheumatism benefit from disease-modifying drugs such as methotrexate, recent evidence suggests that the appropriate use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduces the duration and intensity of symptoms and the development of long-term complications in patients with musculoskeletal disorders; but no formal trials have yet been conducted, and no other therapeutic options have been developed.²⁶

The lack of specific prevention and treatment, the limited vector control options, and the difficulty of rapid, accurate diagnosis make the surveillance and early detection of chikungunya epidemics essential. When implemented, CHIKV epidemiological surveillance has mostly been built on the systems developed for dengue, and no specific system and standards exist for monitoring epidemiological trends and evaluating the epidemic risk. The recent update of chikungunya case definitions for the Americas²⁷ is a step towards standardized surveillance procedures in a region where important discrepancies in resources and infrastructures exist among and within countries. Epidemiological surveillance in humans could also be improved if routinely coupled to entomological surveillance and to surveillance of CHIKV infection in non-human primates. Detection of natural infection in non-human primates would serve as early risk indicator for CHIKV circulation and hence facilitate early intervention.

Future public health and research possibilities

While recognizing the challenges involved in the development of tools and strategies for prevention of CHIKV infection, identification and treatment of patients, as well as for early detection and control of epidemics, the participants considered that continued research efforts and streamlined collaborations should enable (i) better understanding of the pathogenesis of CHIKV infection and its epidemiology in the Americas, (ii) definition of standards and operating procedures for clinical and laboratory diagnostics and for related investigations, such as entomological, as well as for surveillance, (iii) the development of specific therapeutics for CHIKV infection during both acute and chronic stages, and (iv) the development of a vaccine for preventing infection in populations at risk and potentially for use in outbreak containment.

Epidemiological and sero-epidemiological studies are needed to characterize the incidence and prevalence of chikungunya in the Americas, and to elucidate the relationship between antibody titres and protection. The full range of the vertebrate intermediate hosts for CHIKV should be clarified, and the prevalent mosquito vectors should be identified and tracked, with emphasis on their habitus (e.g. feeding and breeding at different levels from the ground) and infection rates. A better characterization of these epidemiological parameters

pendant les épidémies ont été entravés par les délais dans l'obtention de l'approbation du Comité d'examen institutionnel (CEI),²⁵ même lorsque l'on faisait appel à des procédures accélérées. La prise en charge du chikungunya chronique dépend de la présentation clinique de cette maladie. Si les patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques bénéficient de médicaments modificateurs de la maladie comme le méthotrexate, des éléments récents laissent à penser que l'usage approprié d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut limiter la durée et l'intensité des symptômes et l'apparition de complications à long terme chez les malades présentant des troubles musculo-squelettiques, mais aucun essai clinique n'a encore été réalisé et aucune autre option thérapeutique n'a été mise au point.²⁶

Le manque de solutions spécifiques de prévention et de traitement, le choix limité des options en matière de lutte antivectorielle et la difficulté pour obtenir un diagnostic rapide et exact rendent la surveillance et la détection précoce des épidémies de chikungunya absolument essentielles. Pour la mise en œuvre de la surveillance épidémiologique du CHIKV, on s'est, dans la plupart des cas, appuyé sur les systèmes mis en place pour la dengue et il n'existe aucun système et aucun critère spécifique pour suivre les tendances épidémiologiques du virus du chikungunya et évaluer le risque d'épidémie. La récente mise à jour des définitions de cas de chikungunya pour les Amériques²⁷ représente une étape vers la mise au point de procédures de surveillance standardisées dans une région où les ressources et les infrastructures diffèrent profondément entre les pays ou à l'intérieur d'un même pays. La surveillance épidémiologique chez l'homme pourrait aussi s'améliorer si elle était couplée de manière systématique à une surveillance entomologique et à une surveillance des infections à CHIKV chez les primates non humains. La détection des infections naturelles chez ces primates devrait servir d'indicateur de risque précoce pour la circulation du CHIKV et ainsi permettre d'intervenir rapidement.

Possibilités futures pour la santé publique et la recherche

Tout en reconnaissant les difficultés dans la mise au point d'outils et de stratégies pour la prévention de l'infection par le CHIKV, l'identification et le traitement des malades ainsi que la détection précoce et le contrôle des épidémies, les participants ont considéré que la poursuite des efforts de recherche et qu'une collaboration plus efficace devraient permettre: i) de mieux comprendre la pathogenèse des infections à CHIKV et l'épidémiologie de ce virus dans les Amériques, ii) de définir des critères et des modes opératoires pour les diagnostics clinique et analytique, pour les investigations associées, entomologiques notamment, ainsi que pour la surveillance, iii) de mettre au point des moyens thérapeutiques spécifiques pour faire face aux infections à CHIKV, au stade aigu comme au stade chronique et iv) d'élaborer un vaccin pour prévenir l'infection parmi les populations à risque et éventuellement pour contenir les flambées.

Des études épidémiologiques et séro-épidémiologiques sont nécessaires pour caractériser l'incidence et la prévalence du chikungunya dans les Amériques et pour déterminer la relation entre les titres d'anticorps et la protection acquise. Il convient d'inventorier la gamme complète d'hôtes intermédiaires vertébrés du CHIKV, d'identifier et de suivre les moustiques vecteurs, en s'intéressant tout particulièrement à leur habitus (c'est-à-dire à leur alimentation et à leur reproduction à différents niveaux du sol) et aux taux d'infection. Une meilleure caractérisation de ces paramètres épidémiologiques permettrait de

²⁵ Institutional review board, i.e., ethical review committee.

²⁶ Simon F, et al. Chikungunya Virus Infections. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(1):93-95.

²⁷ See No. 33, 2015, pp. 410-414. 2015, 90:409-420.

²⁵ Le comité d'examen institutionnel, c'est-à-dire le comité d'examen éthique.

²⁶ Simon F, et al. Chikungunya Virus Infections. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(1):93-95.

²⁷ Voir N° 33, 2015, pp. 410-414. 2015, 90:409-420.

may enable disease modeling and possibly forecasting to plan interventions, and for epidemic early warning. Understanding the drivers for the acute and persisting synovial pathology and arthritis, as well as for recovery would be a major milestone in the development of better treatments for chikungunya. The relation between those lesions (or their absence in the case of paucisymptomatic cases), viral load, synovial viral antigens, and specific antibodies also needs further investigation, as does development of clinically relevant animal models of CHIKV infection.

Meanwhile, surveillance of chikungunya needs strengthening, with standards for detection of cases and potential epidemic foci and monitoring epidemiological trends. The proposed development of e-learning tools available on- and off-line will be important for the training of physicians and other health-care workers to conduct complete and specific clinical examination of acute and chronic Chikungunya patients and for the care of the patients. The implementation of country or regional laboratory networks with reference laboratories, and the development of a laboratory algorithm would be important steps forward in this regard. Participants considered that chikungunya epidemiological surveillance should be routinely coupled with entomological, non-human primate and environmental surveillance in order to monitor virus circulation and amplification and serve as risk indicators for circulation of CHIKV in humans.

The process and channels to conduct timely, good quality research before and during epidemics were discussed; it was suggested that research protocols be developed in advance and approved by national ethical authorities, and that potential research sites be prepared prior to epidemics (including community education). The creation of a bank of reference sera and viruses to standardize practices (reagents) and interpretations across assays was also proposed. This initiative could be conducted under the umbrella of multi-disciplinary consortia, similar to those created for the Ebola vaccines developed during the 2014–2015 epidemic.

Author affiliations

^a Control of Epidemic Diseases, Pandemic and Epidemic Diseases, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ^b Vaccine Research Center, Viral Pathogenesis Laboratory and Translational Science Core, National Institute of Allergy and Infectious Diseases/National Institute of Health (NIAID/NIH),* Rockville MD, USA; ^c International Health Regulations, Epidemic Alert and Response, and Water Borne Diseases, Pan American Health Organization/World Health Organization, Washington DC, USA; ^d Virology Branch, Division of Microbiology and Infectious Diseases, NIAID/NIH, Rockville MD, USA (Corresponding author: Sergio Yactayo, yactayos@who.int). ■

* The NIAID is committed to understand, treat and prevent infectious diseases, and supports research on various aspects of CHIKV and CHIKV-infection. For information on national and/or international chikungunya research funding opportunities through NIAID, refer to <http://www.niaid.nih.gov/researchfunding/grant/pages/default.aspx>

modéliser la maladie et potentiellement d'émettre des prévisions pour planifier les interventions et donner l'alerte en cas d'épidémie. Comprendre les mécanismes responsables de la pathologie synoviale persistante et de l'arthrite ainsi que les facteurs de guérison représenterait une étape majeure dans la mise au point de meilleurs traitements contre le chikungunya. Il faut aussi étudier de manière approfondie la relation entre ces lésions (ou leur absence pour les cas paucisymptomatiques), la charge virale, les antigènes viraux synoviaux et les anticorps spécifiques et poursuivre la mise au point de modèles animaux cliniquement pertinents de l'infection à CHIKV.

En attendant, il faut renforcer la surveillance du chikungunya, en disposant de critères pour la détection des cas et des foyers d'épidémie potentiels et pour le suivi des tendances épidémiologiques. L'élaboration proposée d'outils de télé-apprentissage sera importante pour la formation des médecins et d'autres membres du personnel soignant. Ils permettront à ces professionnels de réaliser des examens cliniques complets et spécifiques des personnes atteintes d'un chikungunya aigu ou chronique et pour dispenser des soins à ces malades. La mise en place de réseaux nationaux ou régionaux de laboratoires comprenant des laboratoires de référence et l'élaboration d'un algorithme d'analyse constitueraient des étapes importantes dans ce sens. Les participants ont considéré que la surveillance épidémiologique du chikungunya devrait être couplée à une surveillance entomologique et environnementale et à une surveillance des primates non humains dans le but de suivre la circulation et l'amplification du virus CHIKV et de disposer d'indicateurs de risque pour la circulation de celui-ci chez l'homme.

Les procédures et les canaux pour mener, en temps utile, des recherches de qualité avant et pendant les épidémies, ont été discutés; il a été suggéré de mettre au point des protocoles de recherche par avance, de faire approuver ces protocoles par les autorités éthiques nationales et de préparer les sites de recherche potentiels avant les épidémies (y compris l'éducation des communautés). Il a aussi été proposé de créer une banque de référence de sérums et de virus en vue de standardiser les pratiques (et les réactifs) ainsi que les interprétations entre les essais. Cette initiative pourrait être menée sous l'égide de consortiums multidisciplinaires, analogues à ceux mis en place pour les vaccins contre le virus Ebola pendant l'épidémie de 2014-2015.

Affiliations des auteurs

^a Unité de lutte contre les maladies épidémiques, Département Pandémies et épidémies, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse); ^b Vaccine Research Center, Viral Pathogenesis Laboratory and Translational Science Core, National Institute of Allergy and Infectious Diseases/National Institute of Health (NIAID/NIH),* Rockville MD (États-Unis d'Amérique); ^c Règlement sanitaire international, Alerte et action en cas d'épidémie et Maladies véhiculées par l'eau, Organisation panaméricaine de la Santé/Organisation mondiale de la Santé, Washington DC (États-Unis d'Amérique); ^d Virology Branch, Division of Microbiology and Infectious Diseases, NIAID/NIH, Rockville MD, États-Unis d'Amérique (auteur correspondant: Sergio Yactayo, yactayos@who.int). ■

* Le NIAID est engagé afin de comprendre, traiter et prévenir les maladies infectieuses et soutient la recherche sur divers aspects du CHIKV et de l'infection à CHIKV. Pour obtenir des informations concernant les possibilités de financement de la recherche sur le chikungunya aux plans national ou international par le NIAID, merci de se consulter le lien suivant: <http://www.niaid.nih.gov/researchfunding/grant/pages/default.aspx>