

## Update of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses: new genotypes and reference strains

### Background

Molecular characterization of measles viruses is an important component of measles surveillance – it enhances the ability of disease surveillance and epidemiological investigations to identify the source and trace the transmission pathways of the virus. It is most beneficial when the change in viral genotypes over time in a particular region can be observed, because this information can be used to document the interruption of transmission of endemic measles. Molecular characterization of measles viruses can be a valuable tool for measuring the effectiveness of measles control and elimination programmes. WHO recommends that viral surveillance be conducted during all phases of measles control and that virological surveillance activities be expanded to provide an accurate description of the global distribution of measles genotypes. The WHO Global Measles Laboratory Network provides support for virological surveillance.

In 1998, WHO published guidelines for a uniform nomenclature for designating wild-type measles viruses and describing genotypes.<sup>1</sup> This report also provided guidelines for the laboratory methods used for genetic characterization. The sequence of the 450 nucleotides that code for the COOH-terminal 150 amino acids of the nucleoprotein (N) is the minimum amount of data required for determining the genotype of a measles virus. Sequence data can be obtained from a viral isolate or by amplification of measles sequences directly from RNA extracted from

## Mise à jour de la nomenclature relative à la description des caractéristiques génétiques des virus rougeoleux sauvages: nouveaux génotypes et souches de référence

### Généralités

La caractérisation moléculaire des virus rougeoleux est un élément important de la surveillance de la rougeole – elle renforce la capacité des services de surveillance de la maladie et des études épidémiologiques à identifier l'origine du virus et à retrouver les voies par lesquelles ce dernier est transmis. Elle est des plus utiles lorsqu'on peut observer une modification des génotypes viraux avec le temps dans une région donnée, parce que cette information peut servir à documenter l'interruption de la transmission de la rougeole endémique. La caractérisation moléculaire des virus rougeoleux peut être un outil précieux pour mesurer l'efficacité des programmes de lutte contre la rougeole et d'élimination de cette maladie. L'OMS recommande d'exercer une surveillance virologique à toutes les phases de la lutte antirougeoleuse et d'accroître ces activités de surveillance de façon à fournir un tableau précis de la répartition mondiale des génotypes rougeoleux. Le Réseau mondial de laboratoires OMS pour la lutte antirougeoleuse assure le soutien nécessaire à la surveillance virologique.

En 1998, l'OMS a publié des lignes directrices relatives à une nomenclature uniforme pour la désignation des virus rougeoleux sauvages et la description des génotypes.<sup>1</sup> Ce rapport fournissait également des lignes directrices relatives aux méthodes de laboratoire employées pour la caractérisation génétique. La séquence des 450 nucléotides codants pour les 150 acides aminés de l'extrémité C-terminale de la nucléoprotéine (N) représente les données minimales nécessaires pour déterminer le génotype d'un virus rougeoleux. Les séquences peuvent être déterminées à partir d'un isolement viral ou par amplification

**WORLD HEALTH  
ORGANIZATION**  
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ**  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

6.500 7.2003  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> See No. 35, 1998, pp. 265–269.

<sup>1</sup> Voir N° 35, 1998, pp. 265–269.

a clinical specimen. Complete haemagglutinin (H) gene sequences (1854 nucleotides) should be obtained from representative strains from specific countries or from large outbreaks. If a new genotype is suspected, a viral isolate and the complete H sequence should always be obtained in addition to the N sequence. WHO established the use of standard reference sequences for each designated genotype for analysis of sequence data obtained from viral isolates or clinical specimens. In 2001, the WHO recommendations were updated to take into account the identification of new genotypes resulting from expanded virological surveillance.<sup>2,3</sup> This update included the recommendation that new genotypes be described as proposed genotypes until recognized in a WHO publication. Proposed genotypes should be designated by using the lower-case clade letter (e.g. g3). WHO publications recognizing new measles genotypes are reviewed by representatives of the WHO strain banks, global specialized laboratories and selected regional reference laboratories. The purpose of this report is to update the list of recognized measles genotypes and WHO reference sequences. This update increases the number of recognized genotypes from 20 to 22.

### Measles genotypes

The terms clade and genotype are used to describe the genetic characteristics of wild-type measles viruses. For molecular epidemiological purposes, the genotype designations are the operational taxonomic unit, while the clades are used to indicate the genetic relationship between the various genotypes.

Based on currently available published and unpublished information, there are eight clades, designated A–H. Within these eight clades, there are 22 recognized genotypes (*Table 1*). Some clades contain only one genotype, in which case the genotype designation is the same as the clade name. Other clades, such as D, contain multiple genotypes, which are designated by the clade letter (in upper case) and genotype number. Genotypes, E, F, G1, D1, will continue to be listed as inactive because no representative viruses from these genotypes have been isolated in the past 15 years. In addition, West African genotypes B1 and B2, originally detected during the early 1980s, should also be considered as inactive with the caveat that regional measles strain surveillance is suboptimal. When newly obtained sequences are analysed, the reference sequences of all recognized genotypes should be included in the set of reference sequences for completeness. With the exception of genotype F, all of the genotypes have a corresponding reference strain. The reference strains were chosen to represent the earliest isolation of virus from each genotype. Designation of new genotypes must be based on sequence information from viral isolates and not on sequences obtained solely from clinical material.

The current list of reference strains and reference sequences is given in *Table 1*. Several publications have referred to two clusters within genotype B3, and one representative from each cluster is included. Since designation of genotype D7 was based on the sequence of viruses that were isolated in Australia in the late 1980s, a second reference strain has been added to represent the more contemporary D7 sequences.

<sup>2</sup> See No. 32, 2001, pp. 242–247.

<sup>3</sup> See No. 33, 2001 pp. 249–251.

des séquences rougeoleuses directement à partir de l'ARN extrait d'un spécimen clinique. Il convient d'obtenir les séquences complètes du gène de l'hémagglutinine (H) (1854 nucléotides) de souches représentatives provenant de pays particuliers ou de flambées importantes. Si l'on soupçonne la présence d'un nouveau génotype, en plus de la séquence N il convient toujours d'obtenir un isolement viral et la séquence H complète. L'OMS a instauré l'utilisation de séquences de référence standard propres à chaque génotype désigné pour analyser les données relatives aux séquences obtenues à partir d'isolements viraux ou de spécimens cliniques. En 2001, les recommandations de l'OMS ont été mises à jour afin de tenir compte de l'identification de nouveaux génotypes ayant résulté de la surveillance virologique étendue.<sup>2,3</sup> Cette mise à jour recommandait que les nouveaux génotypes soient décrits comme des génotypes proposés jusqu'à avoir été reconnus dans une publication de l'OMS. Les génotypes proposés doivent être désignés par la lettre minuscule du clade (p. ex. g3). Les publications de l'OMS reconnaissant l'existence de nouveaux génotypes rougeoleux sont revues par des représentants des banques de souches de l'OMS, par des laboratoires mondiaux spécialisés et par des laboratoires régionaux de référence choisis. Le but de ce rapport est de mettre à jour la liste des génotypes rougeoleux reconnus et les séquences de référence de l'OMS. Cette mise à jour porte le nombre des génotypes reconnus de 20 à 22.

### Génotypes rougeoleux

Les termes clade et génotype sont employés pour décrire les caractéristiques génétiques des virus rougeoleux de type sauvage. Pour les besoins de l'épidémiologie moléculaire, les désignations des génotypes représentent l'unité taxonomique opérationnelle, tandis que les clades sont employés pour indiquer les liens génétiques existants entre les divers génotypes.

D'après les informations disponibles actuellement, publiées ou non, il y a huit clades désignés par les lettres A à H. Dans ces huit clades, il y a 22 génotypes reconnus (*Tableau 1*). Certains clades ne contiennent qu'un seul génotype et dans ce cas la désignation du génotype est la même que celle du clade. D'autres, tels que le clade D, renferme plusieurs génotypes qui sont désignés par la lettre du clade (en majuscule) et le numéro du génotype. Les génotypes E, F, G1, D1 continueront à être répertoriés comme étant inactifs parce qu'aucun virus représentatif de ces génotypes n'a été isolé au cours des 15 dernières années. En outre, les génotypes B1 et B2 d'Afrique de l'Ouest, détectés pour la première fois au début des années 80, doivent également être considérés comme inactifs, à la réserve près que la surveillance régionale des souches rougeoleuses est sous-optimale. Lorsqu'on analyse des séquences obtenues récemment, il faut inclure dans la série des séquences de référence celles de tous les génotypes reconnus pour que la série soit complète. A l'exception du génotype F, tous les génotypes ont une souche de référence correspondante. Les souches de référence ont été choisies de manière à représenter le premier isolement de virus de chaque génotype. La désignation des nouveaux génotypes doit être basée sur les séquences obtenues à partir d'isolements viraux et non à partir des seuls prélèvements cliniques.

La liste actuelle des souches et des séquences de référence figure dans le *Tableau 1*. Plusieurs publications font référence à deux groupes dans le génotype B3, et un représentant de chaque groupe y est mentionné. Puisque la désignation du génotype D7 a été établie à partir de la séquence de virus isolés en Australie à la fin des années 80, une seconde souche de référence a été ajoutée pour représenter les séquences D7 plus récentes.

<sup>2</sup> Voir N° 32, 2001, pp. 242-247.

<sup>3</sup> Voir N° 33, 2001, pp. 249-251.

Table 1. **Reference strains to be used for genetic analysis of wild-type measles viruses: 2003**  
 Tableau 1. **Souches de référence pour l'analyse génétique des virus rougeoleux sauvages: 2003**

Genotype Génotype	Status <sup>a</sup> Activité <sup>a</sup>	Reference strains (MVi) <sup>b</sup> Souche de référence (MVi) <sup>b</sup>	H gene accession Accession au gène H	N gene accession Accession au gène N
A	Active	Edmonston-wt.USA/54	U03669	U01987
B1	Inactive	Yaounde.CAE/12.83 "Y-14"	AF079552	U01998
B2	Inactive	Libreville.GAB/84 "R-96"	AF079551	U01994
B3	Active	New York.USA/94	L46752	L46753
		Ibadan.NIE/97/1	AJ239133	AJ232203
C1	Active	Tokyo.JPN/84/K	AY047365	AY043459
C2	Active	Maryland.USA/77 "JM"	M81898	M89921
		Erlangen.DEU/90 "WTF"	Z80808	X84872
D1	Inactive	Bristol.UNK/74 (MVP)	Z80805	D01005
D2	Active	Johannesburg.SOA/88/1	AF085198	U64582
D3	Active	Illinois.USA/89/1 "Chicago-1"	M81895	U01977
D4	Active	Montreal.CAN/89	AF079554	U01976
D5	Active	Palau.BLA/93	L46757	L46758
		Bangkok.THA/93/1	AF009575	AF079555
D6	Active	New Jersey.USA/94/1	L46749	L46750
D7	Active	Victoria.AUS/16.85	AF247202	AF243450
		Illinois.USA/50.99	AY043461	AY037020
D8	Active	Manchester.UNK/30.94	U29285	AF280803
D9	Active	Victoria.AUS/12.99	AY127853	AF481485
E	Inactive	Goettingen.DEU/71 "Braxator"	Z80797	X84879
F	Inactive	MVs/Madrid.SPA/94 SSPE	Z80830	X84865
G1	Inactive	Berkeley.USA/83	AF079553	U01974
G2	Active	Amsterdam.NET/49.97	AF171231	AF171232
G3	Active	Gresik.INO/17.02	AY184218	AY184217
H1	Active	Hunan.CHN/93/7	AF045201	AF045212
H2	Active	Beijing.CHN/94/1	AF045203	AF045217

<sup>a</sup> Active genotypes that have been isolated within the past 15 years. – Génotypes actifs qui ont été isolés au cours des 15 dernières années.

<sup>b</sup> WHO name. Other names that have been used in the literature appear in quotation marks. – Nom OMS. Les autres noms utilisés dans la littérature apparaissent entre guillemets.

## New genotypes

The new genotypes that have been recognized since 2001 are D9 and G3. Genotype G3 – designated as a proposed genotype in 2001 – was first detected among viruses imported into Victoria, Australia, from East Timor (now Timor-Leste) during 1999. However, since the initial sequences were obtained directly from clinical material, G3 was listed as a proposed genotype pending isolation of a reference strain. A virus isolated in East Java, Indonesia, MVi/Gresik.INO/17.02, is the first reported viral isolate of genotype G3 and will serve as the reference strain for genotype G3. The N and H gene sequences of MVi/Gresik.INO/17.02 are very closely related (approximately 0.8% nucleotide differences) to those of MVs/Victoria.AUS/24.99.

Recent virological surveillance activities have identified another new genotype, D9, in Indonesia. The reference strain for genotype D9, MVi/Victoria.AUS/12.99, was isolated from a measles case that was imported into Australia from Bali. Genotype D9 viruses were also isolated in Java, Indonesia, and from a measles outbreak that occurred in Venezuela during 2001–2002.

Guidelines for the designation of new genotypes were published in the previous update in 2001. One of the requirements was a minimum nucleotide sequence divergence of 2.5% in the N gene and 2.0% in the H gene for proposed new genotypes. While the sequences of the N genes of the D9 and G3 reference viruses fulfil this requirement, the H gene sequences of the reference viruses for the D9 and G3 genotypes differ from the sequences of the most closely related reference strains by slightly less than 2.0% (1.7% and 1.8%, respectively). However, these new genotype designations

## Nouveaux génotypes

Les nouveaux génotypes qui ont été reconnus depuis 2001 sont les génotypes D9 et G3. Le génotype G3 – désigné en tant que génotype proposé en 2001 – a été découvert pour la première fois dans des virus importés du Timor oriental (aujourd'hui Timor-Leste) à Victoria, Australie en 1999. Toutefois, comme les séquences initiales avaient été obtenues directement à partir de prélèvements cliniques, le G3 a été inscrit en tant que génotype proposé en attendant l'isolement d'une souche de référence. Un virus isolé dans l'Est de Java, en Indonésie, le MVi/Gresik.INO/17.02, est le premier isolement viral rapporté pour le génotype G3 et servira de souche de référence de ce génotype. Les séquences des gènes N et H du MVi/Gresik.INO/17.02 sont très proches (différences nucléotidiques d'environ 0,8%) de celles du virus MVs/Victoria.AUS/24.99.

Les activités de surveillance virologique récentes ont permis d'identifier un autre nouveau génotype, le D9, en Indonésie. La souche de référence du génotype D9, à savoir MVi/Victoria.AUS/12.99, a été isolée à partir d'un cas de rougeole qui avait été importé en Australie depuis Bali. Des virus appartenant au génotype D9 ont également été isolés à Java, en Indonésie, et à l'occasion d'une flambée de rougeole survenue au Venezuela en 2001-2002.

Les lignes directrices relatives à la désignation des nouveaux génotypes ont été publiées dans la mise à jour précédente de 2001. L'un des critères à remplir était une divergence nucléotidique minimale de 2,5% pour le gène N et de 2,0% pour le gène H dans les nouveaux génotypes proposés. Alors que les séquences des gènes N des virus de référence D9 et G3 remplissent ce critère, les séquences du gène H des virus de référence des génotypes D9 et G3 diffèrent des séquences des souches de référence les plus proches de légèrement moins de 2,0% (1,7% et 1,8% respectivement). Cependant, ces nouvelles désignations des génotypes ont permis de définir les caracté-

---

have helped to define the genetic characteristics of wild-type measles viruses in areas with endemic measles and also to describe recent outbreaks. Therefore, because of their epidemiological utility, these genotypes will be recognized despite the sequence diversity in the H gene being below the suggested 2.0% threshold. Nevertheless, the 2001 guidelines for designation of new genotypes remain in effect.

Although designation of new genotypes is based primarily on molecular criteria, it is important to note that recognition will sometimes need to be based on a subjective evaluation of the epidemiological utility. For example, intra-genotype sequence diversity is greater in some genotypes than in others, even surpassing the suggested level of diversity for a new genotype. However, these more diverse genotypes have not been separated into multiple genotypes because this would not enhance our ability to describe transmission pathways. In order to maintain a system of nomenclature that will be useful to those involved in measles control efforts, it is essential to have enough genotypes to accurately describe transmission pathways without creating a system that is unnecessarily complicated.

### **Continuing updates**

A citation list for measles molecular epidemiology is available from WHO and the WHO measles strain bank at the CDC upon request. Periodic updates on the geographical distribution of genotypes and proposed new genotypes will be available via the Internet from the CDC Measles Surveillance web site ([www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/measles](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/measles)). Information about European genotypes can also be obtained from the website sponsored by the European Commission for Enhanced Laboratory Surveillance of Measles ([www.elsm.net](http://www.elsm.net)).

Laboratories are encouraged to report the results of genetic characterization of wild-type measles viruses to WHO and to the WHO measles strain banks to ensure that the database is accurate and up to date. Laboratories are kindly requested to notify the WHO measles strain bank at CDC before submitting publications proposing new genotypes: this is the only means of preventing duplication of genotypes and to avoid confusion in the literature. Consultation with the WHO measles strain bank will not jeopardize subsequent publication. A list of literature references about measles molecular epidemiology is available from WHO upon request.<sup>4</sup> Periodic updates about the genetic characteristics of currently circulating strains and new genotypes

ristiques génétiques des virus rougeoleux sauvages dans des régions où la rougeole est endémique et de décrire les flambées récentes. Par conséquent, du fait de leur utilité épidémiologique, ces génotypes seront reconnus en dépit d'une divergence nucléotidique dans le gène H inférieure au seuil proposé de 2,0%. Cela étant, les lignes directrices de 2001 relatives à la désignation de nouveaux génotypes restent en vigueur.

Si la désignation des nouveaux génotypes est principalement basée sur des critères moléculaires, il est important de noter que la reconnaissance devra parfois être basée sur une évaluation subjective de leur utilité épidémiologique. Par exemple, la diversité des séquences dans un même génotype est plus importante dans certains génotypes que dans d'autres, dépassant même le degré de diversité nécessaire pour définir un nouveau génotype. Cependant, ces génotypes plus divers n'ont pas été scindés en plusieurs génotypes parce que cela ne nous permettrait pas de mieux décrire les voies de transmission. Pour pouvoir maintenir un système de nomenclature qui soit utile à ceux qui participent aux efforts de lutte contre la rougeole, il est indispensable d'avoir suffisamment de génotypes pour décrire avec précision les voies de transmission sans créer un système qui soit inutilement compliqué.

### **Mises à jour permanentes**

Une liste de référence pour l'épidémiologie moléculaire de la rougeole est disponible sur demande auprès de l'OMS et de la Banque de souches de virus rougeoleux de l'OMS dans les CDC. Des mises à jour périodiques concernant la répartition géographique des génotypes et les nouveaux génotypes proposés seront disponibles par le biais d'Internet sur le site Web des CDC consacré à la surveillance de la rougeole ([www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/measles](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/measles)). On peut également obtenir des renseignements sur les génotypes européens sur le site Web parrainé par la Commission européenne pour la surveillance renforcée de la rougeole au laboratoire ([www.elsm.net](http://www.elsm.net)).

Les laboratoires sont vivement encouragés à notifier à l'OMS et aux banques de souches de virus rougeoleux de l'OMS les résultats de la caractérisation génétique des virus rougeoleux de type sauvage de manière à ce que la banque de données soit exacte et à jour. Les laboratoires sont priés de bien vouloir avertir la banque de souches de virus rougeoleux de l'OMS dans les CDC avant de soumettre pour publication de nouveaux génotypes proposés: c'est le seul moyen d'empêcher la duplication des génotypes et d'éviter toute confusion dans la littérature. Le fait de consulter la banque de souches de l'OMS ne remettra pas en cause une publication ultérieure. Une liste de références bibliographiques ayant trait à l'épidémiologie moléculaire de la rougeole est disponible sur demande auprès de l'OMS.<sup>4</sup> Des mises à jour périodiques relatives aux caractéristi-