

poliovirus destruction and containment. Most countries have indicated their intention to destroy wild poliovirus materials when eradication has been achieved.

Since publication of the 2nd edition of the global polio laboratory containment action plan in 2004,¹ WHO has further established the goal to stop global routine use of oral polio vaccine (OPV) when wild poliovirus circulation is interrupted.² Achieving that goal depends on international assurances of sufficient safeguards to ensure that facility-associated risk of reintroduction of wild or OPV/Sabin polioviruses will not outweigh the benefits of OPV cessation. The 3rd edition of the WHO global containment action plan is currently under development and proposes to minimize facility-associated poliovirus risk in the post-eradication/post-OPV era by destruction of wild polioviruses and Sabin strains in all laboratory facilities, except in an absolute minimum (<20) number of facilities worldwide which serve essential functions (vaccine production, quality control, reference and research) and meet primary and secondary safeguards against transmission. The components of phase I in the 3rd edition are unchanged, and the objectives and the fundamental importance of the facility database and inventory remain undiminished. Phase II begins with completion of the Phase I national surveys and inventories and will provide guidance to countries for establishing long-term national policies for post-eradication/post-OPV cessation and regulations to enforce those policies. ■

¹ Framework for national policy makers in OPV-using countries: cessation of routine oral polio vaccine (OPV) use after global polio eradication. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/POLIO/05.02; available at <http://www.polioeradication.org/content/publications/OPVCessationFrameworkEnglish.pdf>).

dition. La plupart des pays ont indiqué leur intention de détruire les matériels contenant du poliovirus sauvage une fois l'éradication obtenue.

Depuis la publication en 2004 de la deuxième édition du plan d'action mondial de l'OMS pour le confinement des poliovirus sauvages en laboratoire,¹ l'OMS a établi plus solidement encore l'objectif visant à cesser l'utilisation systématique au niveau mondial du vaccin antipoliomyélique oral (VPO) une fois la circulation du poliovirus sauvage interrompue.² Pour que cet objectif puisse être atteint, il faudra obtenir l'assurance au niveau international que des mesures de sauvegarde suffisantes ont été prises pour garantir que le risque de réintroduction de poliovirus sauvages ou dérivés d'une souche vaccinale ou d'une souche Sabin ne sera pas supérieur aux avantages de l'arrêt de la vaccination par le VPO. La troisième édition du plan d'action mondial de l'OMS pour le confinement des poliovirus sauvages en laboratoire est actuellement en préparation et propose de réduire au maximum le risque de réintroduction associé aux établissements pendant la période postéradication/post-vaccination par le VPO par la destruction des poliovirus sauvages et des souches Sabin dans tous les laboratoires, sauf dans un strict minimum d'établissements (moins de 20 dans le monde) qui remplissent des fonctions essentielles (production de vaccins, contrôle de qualité, référence et recherche) et qui remplissent les conditions de protection primaire et secondaire contre la transmission. Dans la troisième édition, les composants de la phase I restent inchangés et les objectifs et l'importance fondamentale de la base de données concernant les établissements et de l'inventaire également. La phase II commence avec l'achèvement de la phase I (enquêtes et inventaires nationaux) et fournira aux pays des indications concernant l'établissement de politiques nationales pour la phase qui suivra l'éradication et l'arrêt de la vaccination par le VPO, ainsi que de réglementations pour l'application de ces politiques. ■

² Document cadre destiné aux responsables des politiques nationales au sein des pays utilisant le VPO : arrêt de l'utilisation du vaccin antipoliomyélique oral (VPO) dans la vaccination systématique après l'éradication mondiale de la poliomyélite. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (WHO/POLIO/05.02 ; disponible à l'adresse <http://www.polioeradication.org/content/publications/OPVCessationFrameworkFrench.pdf>).

Antigenic and genetic characteristics of H5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use as pre-pandemic vaccines

The development of representative pre-pandemic H5N1 candidate vaccine viruses by the WHO Global Influenza Programme¹ is being conducted as one step in an overall strategy for pandemic preparedness. This summary presents the current status of the development of new candidate H5N1 vaccine viruses and is intended to provide guidance for national authorities on the production of pre-pandemic vaccine.

The H5N1 viruses chosen for development of pre-pandemic candidate vaccine viruses are representative of antigenically and genetically distinct groups of viruses that have infected humans primarily through contact with ill or dead H5N1-infected birds. These representative candidate H5N1 vaccine viruses have been prepared by reverse genetics and safety tested prior to release for production of pilot vaccine lots that may be used for experimental studies and for stockpiling by governments in advance of a possible H5N1 pandemic, should such a

¹ See <http://www.who.int/csr/disease/influenza/mission/en/>

Caractéristiques antigéniques et génétiques des virus H5N1 et des virus vaccins H5N1 candidats mis au point en vue d'une utilisation possible au cours de la phase pré-pandémique

La mise au point par le Programme mondial de lutte contre la grippe de l'OMS de virus vaccins H5N1 expérimentaux représentatifs, utilisables avant le déclenchement de la pandémie,¹ constitue une étape de la stratégie générale de préparation à la pandémie. Ce résumé présente l'état de développement actuel des nouveaux virus vaccins H5N1 candidats et vise à fournir aux autorités nationales des indications sur la production de vaccins «pré-pandémiques».

Les virus H5N1 choisis pour servir de virus vaccins sont représentatifs des groupes de virus distincts sur le plan antigénique et génétique ayant infecté l'homme, principalement à l'occasion d'un contact avec des oiseaux malades ou morts et infectés par le virus H5N1. Ces virus vaccins représentatifs ont été préparés par génétique inverse et ont subi des tests d'innocuité avant que ne soit autorisée la production de lots de vaccins pilotes pouvant être utilisés pour des études expérimentales et pour la constitution de stocks par les gouvernements en vue d'une éventuelle pandémie de grippe à virus H5N1, lorsqu'une politique

¹ Voir <http://www.who.int/csr/disease/influenza/mission/en/>

national policy exist. Companies are recommended to consult individual national authorities on the H5N1 strains to be used. Decisions should be based on the epidemiology of the circulating H5N1 viruses that are described below.

Comparison of the previously developed (clade 1 rg A/Vietnam/1194/2004 and rg A/Vietnam 1203/2004)² and new candidate H5N1 vaccine viruses and studies of cross-reactivity of these pre-pandemic vaccine viruses and their relationship to newly emerging H5N1 viruses are ongoing, and will be reported periodically by WHO.

Genetic characteristics of recent H5N1 viruses

The haemagglutinin (HA) sequences of the majority of H5N1 viruses circulating in avian species during the past 3 years separated into two distinct phylogenetic clades (genetic groups).³ Clade 1 viruses circulating in Cambodia, Thailand and Viet Nam were responsible for human infections in those countries during 2004 and 2005. Clade 2 viruses circulated in birds in China and Indonesia during 2003–2004 and subsequently during 2005–2006 spread westwards to the Middle East, Europe and Africa. This latter genetic group of viruses has been principally responsible for human infections during the later part of 2005 and 2006. Six subclades of clade 2 have been distinguished, three of which (subclades 1, 2 and 3) also differ in geographical distribution and have been largely responsible for human cases in Indonesia, in countries in the Middle East, Europe and Africa, and in China, respectively.

Antigenic characteristics of recent H5N1 viruses

The antigenic relationships between the HAs of human isolates representative of clade 1 and three subclades of clade 2 were compared by haemagglutination inhibition (HI) tests using post-infection ferret antisera. Reciprocal cross-reactions in HI tests demonstrated antigenic similarity of HAs within the same genetic clade and distinguished representatives of different clades (Table 1), with the exception of viruses from the Karo cluster⁴ represented by A/Indonesia/CDC625/2006. Viruses from this family cluster were antigenically distinguishable from the majority of human isolates represented by A/Indonesia/5/2005 and A/Indonesia/CDC357/2006 (subclade 1), and appeared antigenically more closely related to H5N1 viruses in subclade 2.

New candidate vaccine viruses

Viruses representative of subclade 1 (A/Indonesia/5/2005) and subclade 2 (A/Bar headed goose/Qinghai/1A/2005, A/Whooper swan/Mongolia/244/2005 and A/turkey/Turkey/1/2005) were selected⁵ for the preparation of reverse genetics modified reassortant vaccine viruses using the laboratory reference strain A/PR8/34 as donor of the polymerase, nucleoprotein, matrix and non-structural protein genes. HI analysis confirmed that the reassortant candidate vaccine viruses were antigenically similar to the parent viruses and the majority of recent isolates within the same clade. On the basis of more recent data, a subclade 3 vaccine virus is also being prepared from A/Anhui/1/2005.

nationale de ce type existe. Il est recommandé aux firmes de consulter les autorités nationales de chaque pays pour savoir quelles sont les souches de virus H5N1 à utiliser. Les décisions doivent être basées sur l'épidémiologie des virus H5N1 circulants décrits ci-dessous.

La comparaison entre les virus vaccins précédemment mis au point (clade 1 rg A/Vietnam/1194/2004 et rg A/Vietnam 1203/2004)² et les nouveaux virus vaccins H5N1 candidats et les études de réactivité croisée de ces virus vaccins «pré-pandémiques» ainsi que leurs rapports avec les virus H5N1 nouvellement apparus sont en cours et l'OMS en rendra compte périodiquement.

Caractéristiques génétiques des virus H5N1 récents

Les séquences de l'hémagglutinine (HA) de la plupart des virus H5N1 ayant circulé chez les espèces aviaires au cours des 3 dernières années se divisent en 2 (groupes génétiques) clades phylogénétiques distincts.³ Les virus du clade 1 ayant circulé au Cambodge, en Thaïlande et au Viet Nam ont été responsables d'infections chez l'homme dans ces pays en 2004 et 2005. Les virus du clade 2 ayant circulé chez les oiseaux en Chine et en Indonésie en 2003–2004, puis par la suite en 2005–2006, se sont propagés vers l'ouest atteignant le Moyen-Orient, l'Europe et l'Afrique. Ce dernier groupe génétique de virus a été principalement responsable d'infections chez l'homme à la fin des années 2005 et 2006. Six sous-clades du clade 2 ont été distingués, dont 3 (sous-clades 1, 2 et 3) montrent également une distribution géographique différente et ont été en grande partie responsables des cas recensés chez l'homme en Indonésie, dans des pays du Moyen-Orient, d'Europe et d'Afrique, et en Chine, respectivement.

Caractéristiques antigéniques des virus H5N1 récents

Les liens antigéniques entre les hémagglutinines des isolats humains représentatifs du clade 1 et des trois sous-clades du clade 2 ont été étudiés au moyen de tests d'inhibition de l'hémagglutination (IH) réalisés à l'aide d'antisérums de furet postinfection. Les réactions croisées réciproques dans les tests d'inhibition de l'hémagglutination ont mis en évidence une similitude antigénique des hémagglutinines dans le même clade génétique et a permis de distinguer les représentants des différents clades (Tableau 1), à l'exception des virus du groupe Karo⁴ représentés par la souche A/Indonesia/CDC625/2006. Les virus de ce groupe se distinguent sur le plan antigénique de la plupart des virus retrouvés dans les isolats humains représentés par les souches A/Indonesia/5/2005 et A/Indonesia/CDC357/2006 (sous-clade 1) et semblent être plus étroitement apparentés sur le plan antigénique aux virus H5N1 du sous-clade 2.

Nouveaux virus vaccins candidats

Des virus représentatifs du sous-clade 1 (A/Indonesia/5/2005) et du sous-clade 2 (A/Bar headed goose/Qinghai/1A/2005, A/Whooper swan/Mongolia/244/2005 et A/turkey/Turkey/1/2005) ont été choisis⁵ pour la préparation de virus vaccins réassortis modifiés obtenus par génétique inverse au moyen de la souche référence de laboratoire A/PR8/34 utilisée comme donneuse des gènes de la polymérase, de la nucléoprotéine, de la matrice et des protéines non structurales. L'analyse de l'inhibition de l'hémagglutination a confirmé que les virus vaccins candidats réassortis étaient analogues sur le plan antigénique aux virus parents et à la plupart des isolats récents appartenant au même clade. A partir de données plus récentes, un virus vaccin du sous-clade 3 est également en cours de préparation à partir de la souche A/Anhui/1/2005.

² See http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_influenza_prototype_strains/en/index.html

³ See <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no10/05-0644.htm>

⁴ See http://www.who.int/csr/don/2006_05_31/en/index.html

⁵ See http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelinstopics/en/index5.html

² Voir http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_influenza_prototype_strains/en/index.html.

³ Voir <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no10/05-0644.htm>.

⁴ Voir http://www.who.int/csr/don/2006_05_31/fr/index.html.

⁵ Voir http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelinstopics/en/index5.html.

Recommended use of candidate pre-pandemic H5N1 vaccine viruses

Pre-pandemic vaccines have been produced by manufacturers using clade 1 viruses (rg A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) and rg A/Vietnam/1203/2004 (CDCRG-1 and SJRG-161052)). Clinical trials have been conducted or are under way in several countries and stockpiling of clade 1 vaccines has begun in some countries. Because it is not known if the next influenza pandemic will be caused by H5N1 viruses or which of the clades or subclades of H5N1 would be responsible, should one occur, clinical trials using clade 1 viruses should continue as an essential element of pandemic preparedness to maximize data available on priming, cross-reactivity and cross-protection by vaccine viruses from different clades and subclades.

On the basis of the geographical spread, the epidemiology, and the antigenic and genetic properties of the H5N1 viruses isolated from humans during the past 12 months, national authorities may recommend the use of one or more of the following H5N1 candidate vaccine viruses for pilot lot vaccine production and subsequent stockpiling of vaccines, should relevant national policies exist:

An A/Indonesia/5/2005-like virus

An A/Bar headed goose/Qinghai/1A/2005-like virus⁶

An A/Anhui/1/2005-like virus.⁷

Additional pre-pandemic vaccine candidates will be developed as H5N1 viruses continue to evolve, and will be announced as they become available.

Institutions, companies and others interested in pandemic vaccine development who wish to receive these prototype strains should contact the WHO Global Influenza Programme at whoinfluenza@who.int or the institutions listed in the publications at the above web site. ■

⁶ Candidate vaccine viruses also include A/turkey/Turkey/1/05 and A/Whooper swan/Mongolia/244/2005.

⁷ Candidate vaccine virus in preparation.

Utilisation recommandée des virus vaccins H5N1 expérimentaux «pré-pandémiques»

Des vaccins «pré-pandémiques» ont été produits par des fabricants à l'aide de virus du clade 1 (rg A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) et rg A/Vietnam/1203/2004 (CDCRG-1 et STRG-161052)). Des essais cliniques ont été effectués ou sont en cours dans plusieurs pays et la constitution de stocks de vaccins contre le clade 1 a commencé dans certains pays. Comme on ne sait pas si la prochaine pandémie de grippe sera provoquée par des virus H5N1, ni quels seront les clades ou les sous-clades du virus H5N1 qui en seront responsables, si une telle pandémie devait se produire, les essais cliniques avec des virus vaccins du clade 1 doivent se poursuivre et constituer un élément essentiel de la préparation à la pandémie afin d'obtenir le plus de données possibles sur les phénomènes d'induction des défenses, de réactivité croisée et de protection croisée déclenchés par les virus vaccins des différents clades et sous-clades.

Sur la base de la propagation géographique, de l'épidémiologie et des propriétés antigéniques et génétiques des virus H5N1 isolés chez l'homme au cours des 12 derniers mois, les autorités nationales peuvent recommander l'utilisation d'un ou plusieurs des virus vaccins H5N1 candidats qui suivent pour la production de lots de vaccins pilotes et la constitution ultérieure de stocks de vaccins lorsque des politiques nationales dans ce domaine existent:

Un virus de type A/Indonesia/5/2005

Un virus de type A/Bar headed goose/Qinghai/1A/2005⁶

Un virus de type A/Anhui/1/2005.⁷

D'autres vaccins expérimentaux «pré-pandémiques» seront mis au point au fur et à mesure de l'évolution des virus H5N1 et seront portés à la connaissance de tous dès qu'ils seront disponibles.

Les institutions, firmes et autres acteurs intéressés par la mise au point des vaccins contre la pandémie et qui souhaitent recevoir ces souches prototypes doivent s'adresser au Programme mondial de lutte contre la grippe de l'OMS (whoinfluenza@who.int), ou aux institutions mentionnées dans les publications figurant sur le site Web susmentionné. ■

⁶ Les virus vaccins candidats comprennent également les virus A/turkey/Turkey/1/2005 et A/Whooper swan/Mongolia/244/2005.

⁷ Virus vaccin candidat en préparation.

Table 1 Haemagglutination inhibition reactions of influenza H5N1 viruses
Tableau 1 Réactions de l'inhibition de l'hémagglutination des virus grippaux H5N1

		REFERENCE FERRET ANTISERA/IMMUNSERUM DE FURET DE REFERENCE													
STRAIN DESIGNATION/NOM DE LA SOURCE		VN/1194		VN/1203		TH/16		IND/5-R		IND/357		IND/625*		TK/15	WS/244-
R BHG/1A-R		TY/TK/1-R		DK/HU/15		ANH/1		GI/1							
1	A/VIETNAM/1194/2004 NIBRG-14 ^a	640	160	nd	20	nd	nd	nd	20	20	<20	nd	nd	nd	nd
2	A/VIETNAM/1203/2004 CDCRG-1 ^a	320	160	160	10	<10	80	<10	<10	40	<20	160	10	20	20
3	A/THAILAND/16/2004 ^a	nd	160	160	10	<10	40	<10	<10	40	nd	80	<10	10	10
5	A/INDONESIA/5/2005 CDC RG-2 ^b	80	<10	<10	320	320	160	40	20	80	40	40	40	20	20
6	A/INDONESIA/CDC357/2006 ^b	nd	40	20	320	640	80	40	40	80	nd	20	20	10	10
7	A/INDONESIA/CDC625/2006 ^{b*}	nd	40	10	80	40	1280	40	40	160	nd	40	40	20	20
8	A/TURKEY/15/2005 ^c	80	20	<10	40	40	1280	640	640	1280	320	20	40	40	40
9	A/W. SWAN/MG/244/2005 SJRG-163243 ^c	80	20	10	40	80	640	320	320	640	320	20	10	10	10
10	A/B-H GOOSE/QINGHAI/1A/2005 SJRG-163222 ^c	80	10	<10	40	80	320	80	1280	320	160	40	20	20	20
11	A/TURKEY/TURKEY/11/2005 NIBRG-23 ^c	80	<40	nd	80	nd	nd	nd	320	160	320	nd	nd	nd	nd
12	A/DUCK/HUNANWG/15/2004 ^d	nd	80	80	20	20	<10	<10	20	nd	160	160	160	nd	nd
13	A/ANHUI/1/2005 ^d	nd	40	20	<10	<10	20	10	10	40	nd	160	640	160	160
14	A/GUANGXI/1/2005 ^d	nd	10	20	20	10	10	<10	<10	40	nd	nd	320	160	160

^a Clade 1/Clade 1

^b Clade 2, Subclade 1/Clade 2, sous-clade 1

^c Clade 2, Subclade 2/Clade 2, sous-clade 2

^d Clade 2, Subclade 3/Clade 2, sous-clade 3

* Karo family cluster – father of 10-year-old male/Groupe de la famille Karo – père d'un garçon de 10 ans.

Copyright of *Weekly Epidemiological Record* is the property of World Health Organization and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.