

Epidémiologie descriptive des exanthèmes dans la région de Rotterdam, janvier 1997 à juin 1998

O. Ronveaux^{1,2}, A. Bosman³, R. Reintjes^{2,3}, M. Conyn-van Spaendonck²

¹ European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET, un programme financé par la DGV de la Commission des Communautés Européennes)

² Department of Infectious Diseases Epidemiology, National Institute of Public Health and the Environment (RIVM, Pays-Bas).

³ Public Health Service (GGD), Rotterdam, Pays-Bas

Introduction

Le Conseil Européen sur la Vaccination a émis des recommandations visant à l'élimination de la rougeole en Europe d'ici 2007 (1), objectif approuvé par les directeurs des programmes nationaux de vaccination de la région Europe de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Dans ce contexte, l'étude de l'épidémiologie des exanthèmes (rougeurs/éruptions cutanées associées à de la fièvre) est importante. La rougeole, autrefois la forme la plus courante d'exanthème chez les enfants en Europe, est de plus en plus rare avec l'augmentation de la couverture vaccinale. Aux Pays-Bas, le calendrier vaccinal national inclut deux doses de vaccin ROR (rougeole, oreillons et rubéole) à l'âge de 14 mois et neuf ans, et depuis plusieurs années la couverture vaccinale s'est stabilisée à 93%. Alors qu'en 1997 l'incidence nationale de la rougeole d'après notification n'était que de 0,14/100 000 (2), la proportion des cas chez les personnes vaccinées est en hausse. Cette situation peut conduire à une augmentation des formes moins typiques de la maladie (éruptions moins sévères), avec lesquelles les médecins généralistes ne sont pas familiers (3,4). Nous avons étudié l'épidémiologie des exanthèmes non bulleux (sans vésicules) dans la région de Rotterdam afin d'évaluer la proportion d'infections dues au virus de la rougeole. Nous nous sommes basés sur les deux systèmes de surveillance existants recensant des informations sur les diagnostics d'exanthèmes : le Réseau sentinelle des médecins généralistes et le Réseau régional scolaire. Hormis une description de l'épidémiologie des exanthèmes, nous avons voulu étudier la pertinence de ces deux systèmes de surveillance dans le cadre de l'élimination de la rougeole.

Méthodes

Description des réseaux

Depuis 1965, le service régional de santé publique (GGD Gemeenschappelijke Gezondheidsdienst) de Rotterdam (1995 : 772 913 habitants et 350 médecins généralistes) a mis en place un projet de réseau sentinelle des médecins généralistes. Pendant la période de l'étude (du 1^{er} janvier 1997 au 30 juin 1998), le réseau comprenait 16 médecins généralistes couvrant une population de 45 000 habitants. Chaque médecin envoyait au GGD, sur la base du volontariat, des rapports hebdomadaires sous forme de formulaire papier. Un certain nombre de maladies infectieuses étaient incluses dont tous les cas d'exanthèmes (bulleux ou non). Des définitions standards étaient utilisées pour les formes les plus fréquentes d'exanthèmes infectieux. Les critères cliniques de la rougeole comprenaient une fièvre > 38° C accompagnée d'un coryza, d'une conjonctivite ou d'une toux et d'une éruption cutanée (morbilliforme) ou des taches de Koplik. Les médecins généralistes ne procédaient que rarement à une confirmation biologique du diagnostic d'exanthèmes, la plupart des cas déclarés sont des cas présumés.

Le second réseau est celui des écoles primaires de la région de Rotterdam (247 écoles). Les autorités de la ville (décret local) imposent aux écoles primaires et maternelles de déclarer au GGD certaines maladies spécifiques survenant chez les élèves de 4 à 12 ans, dont les cas d'exanthèmes. Les diagnostics sont fournis par les enseignants, souvent informés par les parents (pendant l'absence de l'enfant ou à son retour). Ils ne sont pas systématiquement analysés par un médecin généraliste ou le GGD.

Gestion des données

Les données anonymes ont été entrées puis analysées dans deux bases de données Epi-Info (Version 6.03b).

La base de données du réseau sentinelle des médecins généralistes collecte des informations sur l'âge du patient, le sexe, le diagnostic principal, la date et les remarques associées à chaque cas (y compris la confirmation biologique). La liste de la population enregistrée auprès de chaque médecin est disponible ; le dénominateur utilisé pour le calcul de l'incidence est la somme des personnes enregistrées auprès des médecins renvoyant leur rapport hebdomadaire.

La base de données du réseau scolaire inclut des informations sur le sexe du patient, l'année de naissance, la classe, le diagnostic principal, la date et l'origine de la déclaration ainsi que les remarques associées au cas.

Descriptive epidemiology of exanthems in the Rotterdam region, January 1997 to June 1998

O. Ronveaux^{1,2}, A. Bosman³, R. Reintjes^{2,3}, M. Conyn-van Spaendonck²

¹ European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET, a programme funded by DGV of Commission of European Communities).

² Department of Infectious Diseases Epidemiology, National Institute of Public Health and the Environment (RIVM, The Netherlands).

³ Public Health Service (GGD), Rotterdam, The Netherlands.

Introduction

The European Advisory Group on Immunisation has recommended that measles should be eliminated from Europe by the year 2007 (1), a target accepted by National Immunisation Programme Managers for the World Health Organization (WHO) European Region countries. In the run-up to measles elimination, it is important to study the epidemiology of exanthems (rashes associated with febrile illness). Measles was formerly the commonest exanthem disease of childhood in Europe, but it is seen less and less as vaccine coverage increases. Vaccine coverage in the Netherlands has been stable for many years at 93% for the two measles, mumps, and rubella doses included in the national vaccination programme (at 14 months and 9 years) and, in 1997, the notified national incidence of measles was only 0.14/100 000 (2). At the same time, the proportion of measles cases among vaccinated individuals is increasing, with the result that less typical presentations (milder rashes) are likely to be seen in an increasing proportion of patients (3). Thus general practitioners (GPs) may become less familiar with the diagnosis (4). We studied the epidemiology of non-vesicular exanthems in the Rotterdam region to estimate the proportion of such illnesses caused by measles virus infection. We made use of two available surveillance systems that report diagnostic information on exanthems: the Rotterdam GP sentinel network and the regional school network. In addition to describing the epidemiology of exanthems, we wanted to assess the value of these surveillance systems in the context of elimination of measles.

Methods

Description of the networks

Since 1965, the public health service (GGD Gemeenschappelijke Gezondheidsdienst) in Rotterdam (1995 population: 772 913 inhabitants with 350 GPs) has run a sentinel GP network project. During the study period (1 January 1997 to 30 June 1998), the network consisted of 16 GPs, covering a population of 45 000, who voluntarily sent weekly reports to GGD on a paper form. All exanthems (with and without vesicles) were reported using standardised case definitions for the commonest infectious exanthems. Clinical criteria for the diagnosis of measles included fever > 38°C and coryza or conjunctivitis or cough and rash (morbilliform) or Koplik's spots. GPs rarely seek laboratory confirmation of exanthems, therefore most diagnoses were recorded as presumptive.

The primary schools of the Rotterdam region (247 schools) form another network. The city obliges schools and nurseries to notify to the GGD (local decree) cases of selected diseases among pupils aged 4 to 12 years, including cases of exanthems. Diagnoses are reported by teachers, who are often informed by parents (during absence leave, or after the child's return). Diagnoses reported were not endorsed systematically by either a GP or the GGD.

Data management

Data were entered anonymously onto two different Epi-Info databases (Version 6.03b) and analysed. The GP sentinel network database collects information on patient's age, sex, main diagnosis, date of diagnosis, and remarks about the case (including laboratory confirmation). The list of people registered with each GP was available; the denominator used to calculate incidence was the sum of the people registered with the GPs who reported each week.

The school network database collects information on patient's sex, year of birth, school grade, main diagnosis, date and source of notification, and remarks about the case.

Results

The GP sentinel network

From 1 January 1997 to 30 June 1998, an average of 13.7 reports were sent

Résultats

Le réseau sentinelle des médecins généralistes

Du 1^{er} janvier 1997 au 30 juin 1998, 13,7 rapports en moyenne par semaine ont été envoyés par les médecins du réseau sentinelle, pour une participation moyenne de 85%. Un total de 2 875 912 patient-semaines soit 36 635 patients par semaine en moyenne ont été couverts.

Un total de 410 exanthèmes non bulleux a été déclaré, équivalent à une incidence globale de 741 pour 100 000 habitants (intervalle de confiance 95% (IC) 688-796). L'incidence hebdomadaire moyenne est passée de 12,7/100 000 les six premiers mois de 1997 à 12,8 les six derniers mois, puis à 17,4 les six premiers mois de 1998.

Un diagnostic de présomption a été rapporté dans 61% des cas d'exanthèmes (251/410; tableau 1). Aucun cas de rougeole n'a été identifié. Les cas allaient de 0 à 95 ans, mais les enfants de moins de cinq ans représentaient 44% des cas (n=174). Les exanthèmes subit ont été décrits chez les enfants les plus jeunes, alors que les autres maladies infectieuses survenaient essentiellement chez les enfants plus âgés. Les réactions allergiques étaient plus fréquentes chez les personnes plus âgées (tableau 1).

Une confirmation biologique n'a été rapportée que dans 4% des diagnostics.

Chez les enfants de 4 à 12 ans (n=140), les maladies les plus fréquentes étaient l'érythème infectieux aigu (n=31, 22%) et la scarlatine (n=20, 14%). Le sex ratio (M:F) était de 1:1,3, mais cet excès de femmes n'a été retrouvé que dans le groupe de sujets plus âgés.

Si l'on regarde l'évolution de l'incidence des exanthèmes par semestre (figure 1), le fait le plus marquant est la hausse des infections à parvovirus en 1998. Elle explique une grande part de l'augmentation de l'incidence observée pendant le premier semestre 1998.

Le réseau scolaire

Au total, 140 écoles (soit 57% de l'ensemble des écoles) ont notifié 211 exanthèmes (tableau 2). Une très faible proportion (7%) était avalisée par un médecin. Seul un cas de rougeole sur les 5 notifiés a été examiné par un médecin généraliste qui a rejeté le diagnostic.

Les niveaux scolaires, précisés dans plus de la moitié des cas (59%, 125 cas), sont tous représentés. Le nombre de cas rapportés diminue avec le niveau scolaire. Sur l'ensemble, le sex ratio (M:F) est de 1,05:1.

La répartition du nombre de cas de scarlatine par mois montre un profil saisonnier avec un pic à la fin de l'hiver en 1997 et 1998.

Discussion

Les résultats basés sur ces deux réseaux de Rotterdam illustrent l'épidémiologie de l'exanthème dans la région. Le fait que ces deux systèmes de surveillance ne donnent pas le même profil tient sans doute aux différences de la distribution selon l'âge et l'origine même des sujets. Les pathologies rapportées via le réseau scolaire sont, par définition, celles qui affectent les enfants en âge scolaire et, en particulier, des maladies contagieuses. Ainsi, les réactions allergiques sont rarement rapportées par le système scolaire car elles sont perçues comme un problème mineur en milieu scolaire. Aucun cas d'exanthème subit, touchant le plus souvent les enfants de moins de 3 ans, n'a été rapporté. Cependant, si l'on ne considère que la population des enfants scolarisés en primaire, le réseau des médecins généralistes a diagnostiqué proportionnellement

from the GP sentinel practices each week, for an average participation rate of 85%. A total of 2 875 912 patient-weeks or 36 635 patients per week on average were covered.

A total of 410 non-vesicular exanthems were reported, equivalent to an overall incidence of 741 episodes per 100 000 population (95% confidence interval (CI) 688-796). The average incidence evolved from 12.7/100 000 per week for the first six months of 1997, to 12.8 for the second six months of 1997, and 17.4 in the first six months of 1998. A presumptive diagnosis was reported in 61% of exanthems (251/410; table 1). Not a single case of measles was identified. Cases were aged between 0 and 95 years, and children under 5 years of age represented 44% of cases (n=174). Cases of exanthem subitum occurred in the youngest, while other infectious diseases occurred mainly in older children. Allergic reactions were commonest in older people (table 1).

Only 4% of diagnoses were reported to be laboratory confirmed.

Among 140 children from 4 to 12 years of age, the commonest diseases were erythema infectiosum (n=31, 22%) and scarlet fever (n=20, 14%). The sex ratio (M:F) was 1:1.3, but the female excess was seen in older age groups.

Looking at the evolution of the incidence for selected infectious exanthems by half-year (figure 1), the most striking feature was the increase in parvovirus infections detected in 1998. This explained most of the increase in incidence observed during the first half of 1998.

The school network

A total of 140 schools (57% of all schools) notified 211 exanthems (table 2). A very small proportion (7%) were endorsed medically. Only one of the five notified cases of measles was reported to have been seen by a GP, who rejected the diagnosis.

School grades, reported in 125 cases (59%), were all represented. The number of diseases notified decreased with increasing grade. The sex ratio overall (M:F) was 1.05:1.

The trends of scarlet fever cases reported each month by the school network showed a seasonal pattern with a peak in late winter in 1997 and 1998.

Discussion

The results given by the two Rotterdam networks illustrate exanthem epidemiology in the region. The two surveillance systems gave two different pictures, however, for reasons that may include the different age distributions and sources of the subjects of both networks. The diseases reported by the school network are, by definition, limited to those which occurred in school-aged children, particularly contagious diseases. Hence, allergic reactions were scarcely reported by the schools, perceived only as a minor threat for the school, and exanthem subitum cases were not reported as they usually occur before 3 years of age. In the specific primary school-aged population, however, the GP network diagnosed

proportionally many more erythema infectiosum cases than the school network. This discrepancy may reflect a problem of misdiagnosis.

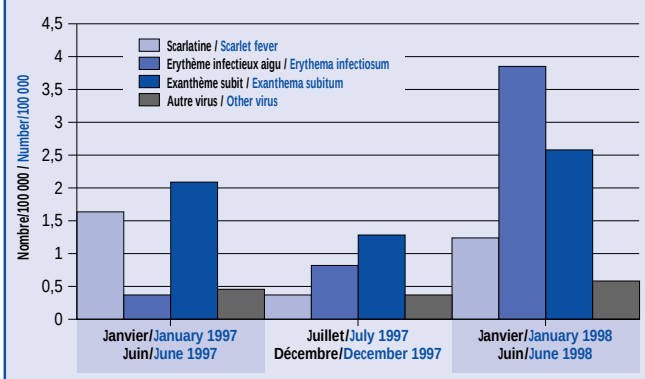
The small number of cases of measles reported in the two Rotterdam networks is not surprising in view of the effective Dutch vaccination programme. Very

Tableau 1 / Table 1
Fréquence des maladies notifiées lors d'exanthèmes par le réseau sentinelle des médecins généralistes, et distribution par âge, Rotterdam, janvier 1997-juin 1998
Frequency of diseases reported among exanthems in the GP sentinel network and age distribution, Rotterdam, January 1997-June 1998

Maladie / Disease	No.	Pourcentage du total Percent of total	Age (années) / Age (years)			
			Moyenne / Mean	P25	P50	P75
Exanthème subit Exanthem subitum	57	13.9	2.1	1	1	3
Réaction allergique Allergic reaction	52	12.7	15.5	3	9	26
Erythème infectieux aigu Erythema infectiosum	46	11.2	7.4	4	5	8
Scarlatine Scarlet fever	32	7.8	5.3	3	4	6
Rubéole / Rubella	2	0.5	17.5	5	18	30
Autres infections virales Other viral infections	13	3.2	9.5	1	4	8
Autres infections Other infections	49	12.8	33.3	9	28	52
Inconnu-non spécifié Unknown-not specified	159	38.8	16.7	3	6	26
Total	397 ^f	96.8	14.6	2	5	21

^f Age inconnu pour 13 cas / Age unknown for 13 cases

Figure 1
Incidence hebdomadaire moyenne des exanthèmes par semestre, réseau sentinelle des médecins généralistes, région de Rotterdam
Average weekly incidence of exanthems by half-year, GP sentinel network, Rotterdam region



► plus de cas d'érythèmes infectieux que le réseau scolaire. Cette discordance pourrait être le reflet d'un problème de diagnostics erronés.

Le peu de cas de rougeole rapportés par les deux réseaux de Rotterdam n'est pas surprenant compte tenu de l'efficacité du programme national de vaccination. Depuis plusieurs années, les cas de rougeole notifiés au niveau national sont rares (2). La faible proportion d'exanthèmes confirmés en laboratoire devrait inciter à une certaine prudence lors de l'interprétation de ces données. Le taux de confirmation pourrait cependant être sous-estimé si elle est réalisée après notification ou encore si elle n'est pas notée (cette question spécifique ne figurait pas dans le formulaire).

Dans les pays où la couverture vaccinale de la rougeole est élevée, les cas de rougeole confirmés représentent environ 5% des exanthèmes (5-7). Ce pourcentage est respectivement de 0 et 2,4% d'après les deux systèmes de surveillance décrits ici. Cependant, le réseau des médecins généralistes a une forte proportion de diagnostics inconnus et il est possible que des cas de rougeole légers non diagnostiqués aient été classés dans cette catégorie. Par ailleurs, l'éradication de la rougeole étant proche, les signes cliniques de rougeole ont une moindre valeur prédictive positive (5). A cet égard, il est crucial de procéder à des confirmations biologiques des exanthèmes. Des méthodes de diagnostic salivaire ont été mises au point et sont utilisées en Grande-Bretagne (6) et testées en France (8). Elles présentent l'avantage d'être rapides, sensibles et peu coûteuses. D'un usage facile, elles pourraient même être employées dans des structures non médicalisées telles que les écoles. Dans le contexte de l'élimination, ces tests devraient être utilisés pour détecter la rougeole parmi les exanthèmes d'origine inconnue.

Les deux réseaux montrent bien le profil saisonnier classique de la scarlatine (9) et l'augmentation des érythèmes infectieux coïncide avec les données nationales (10). Les épidémies d'érythèmes infectieux ont lieu typiquement à la fin de l'hiver et au début de l'automne. Les deux réseaux sont donc suffisamment sensibles pour détecter les tendances des maladies fréquentes.

Le réseau sentinelle des médecins généralistes, en revanche, n'est plus adapté à la détection des maladies rares telles la rougeole. Le nombre de cas est en effet trop faible pour être perçu par les médecins du réseau uniquement.

Le réseau scolaire ne représente qu'une population d'âge bien défini, mais son rôle peut être particulièrement important. Il couvre toutes les zones et permet de prendre des mesures dès la notification (par exemple, mise en quarantaine, exclusion de l'école, chimioprophylaxie en cas d'épidémie de méningite, immunisation en cas d'hépatite A). Une caractéristique qui motive les participants du réseau. Bien que la notification soit un impératif législatif à Rotterdam, nous n'avons pas pu évaluer l'exhaustivité du système. Il est cependant clair qu'il devrait être amélioré par un support médical systématique. Enfin, la couverture vaccinale nationale étant très bonne, on peut s'attendre à un déplacement de la distribution des cas vers des populations plus âgées. La surveillance de ces populations devrait être prise en considération, de même que celles des cas survenant chez les enfants en âge pré-vaccinal.

En conclusion, cette étude apporte des données substantielles sur l'épidémie d'exanthèmes dans la région de Rotterdam. Le système de surveillance sentinelle est peu efficace dans le contexte de l'élimination de la rougeole, mais le réseau scolaire pourrait continuer à jouer un rôle. Dans ce contexte, il est nécessaire de disposer d'une surveillance exhaustive de la rougeole avec une confirmation biologique systématique des cas. ■

References

- Begg N, Ramsay M. World Health Organization aims to eliminate measles in Europe by 2007. *Eurosurveillance Weekly* 1997; **1**: 971127. (<http://www.eurosurv.org>)
- Van den Hof S, Conyn-van Spaendonck MAE, de Melker HE, Geubels ELPE, Suijkerbuijk AWM, Talsma E, et al. In: 'The effects of vaccination, the incidence of the target diseases'. Bilthoven: RIVM, 1998: 91-6. (report 213676 008)
- Edmonson MB, Adliss DG, McPherson JT, Berg JL, Circo SR, Davis JP. Mild measles and secondary vaccine failure during a sustained outbreak in a highly vaccinated population. *JAMA* 1990; **263**: 2467-71.
- Tait DR, Ward KN, Brown DWG, Miller E. Measles and rubella misdiagnosed in infants as exanthem subitum (roseola infantum). *BMJ* 1996; **312**: 101-2.
- Papania M, Bromberg K, Grabowsky M, Stewart JD. Differential diagnosis of febrile rash illness in children, Brooklyn 1994. In: Program and abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington: American Society for Microbiology, 1996. (abstract no. K748, p.263)
- Ramsay M, Brughna R, Brown D. Surveillance of measles in England and Wales: implications of a national saliva testing programme. *Bull World Health Organ* 1997; **75**: 515-21.
- Gay N, Ramsay M, Cohen B, Hesketh L, Morgan-Capner P, Brown D, et al. The epidemiology of measles in England and Wales since the 1994 vaccination campaign. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997; **7**: R17-21.
- Antonia D. Résultats préliminaires d'une étude de faisabilité d'une surveillance exhaustive de la rougeole dans 3 départements français à couverture vaccinale élevée. (<http://www.b3e.jussieu.fr/msp/publicat/rougeole/page11.html#res>)
- Benenson AS. Control of communicable diseases manual. Washington DC: American Public Health Association, 1995: 411-7.
- Steenbergen JE van. Toename parvovirus. *Infectieziekten Bulletin* 1998; **9**: 173-4.

► few measles cases have been notified nationally for several years (2). The small proportion of exanthems whose diagnoses are laboratory confirmed should lead to a cautious interpretation of these data. The low confirmation rate, however, could be an underestimate if laboratory confirmation occurred after cases were reported, or if confirmation was not reported as such (it is not a specific field on the notification form).

Confirmed measles has been reported to account for around 5% of exanthems in countries with high measles vaccine coverage (5-7). This percentage was respectively 0% and 2.4% in the GP network and in the school network. This discrepancy may be due to cases of mild measles which were not recognised: the proportion of unknown diagnoses was high in the GP network. In addition to this, as elimination approaches, the clinical feature measles have a lower

positive predictive value (5). Therefore, the need for laboratory confirmation of suspected measles cases is crucial. Measles diagnostic salivary tests have been developed, and are being used in the United Kingdom (6) and being tested in France (8); their advantages include speed of diagnosis, sensitivity, and cheapness. They are easy to perform, and could even be used in non-medical settings such as schools. In the context of elimination, they should be used to detect measles in exanthems of unknown origin.

The networks illustrated classical seasonal patterns of scarlet fever (9), and the increase in erythema infectiosum coincided with what was seen nationally (10). Typically, erythema infectiosum epidemics occur at the end of winter and beginning of spring. Hence, both networks are sensitive in detecting trends of common diseases. The GP sentinel network is no longer relevant for the detection of a rare disease such as

measles because so few cases now occur that they are likely to be seen by physicians who do not belong to the sentinel surveillance system.

The school network represents only one age-selected part of the population, but its role may be particularly important. The system covers all areas, and reported diseases have direct practical consequences (e.g., quarantine, exclusion from school, chemoprophylaxis in the event of outbreaks of meningitis, immunisation in the event of hepatitis A), which motivate the network's participants. Moreover, although notification is a statutory requirement in Rotterdam, we did not evaluate the exhaustiveness of the system. However, the system should be improved by obtaining systematic medical support. Finally, as high measles immunization coverage is achieved, the age distribution is expected to shift to affect older people and the possibility of conducting surveillance among other age groups should be considered. Cases occurring at pre-vaccination age should be covered too.

In conclusion, this study yielded substantial data on the epidemiology of exanthems in the Rotterdam region. In the context of the elimination of measles, the sentinel surveillance of measles is inefficient, but the school network might play a role. For the elimination purpose, there is a need for exhaustive surveillance of measles and systematic laboratory confirmation. ■