

# ARTICLES



## De l'usage de la consommation médicamenteuse pour la surveillance des effets sanitaires de la pollution atmosphérique au Havre

*The use of drug consumption to monitor the effect  
of air pollution on health in Le Havre*

Pascal BEAUDEAU (\*), Charles BONMATI (\*\*), Onealy BOUDHABHAY (\*\*\*),  
Dominique BOURDERONT (\*\*), Véronique DELMAS (\*), François GAYON (\*\*\*),  
Jean-Paul GASQUET (\*\*\*), Bernard GENET (\*\*), Dominique GUINCETRE (\*\*\*),  
Xavier JOURNEL (\*\*\*), Pascal LE ROUX (\*\*), Olivier REVILLON (\*\*\*), Eric RICHEL (\*\*\*)

### RÉSUMÉ

Depuis 1993, 17 pharmacies de l'agglomération havraise sont associées à la surveillance épidémiologique automatisée des ventes médicamenteuses. La procédure de validation et de correction des données est présentée et discutée ici, ainsi que les résultats préliminaires portant sur 2 pharmacies « pilotes », associées à l'étude depuis 1992. Les ventes d'antibiotiques, d'antitussifs et des spécialités de l'asthme répondent faiblement mais significativement aux pointes de pollution acide avec un délai de l'ordre d'une semaine. La difficulté principale consiste à prendre en compte les composantes commerciales dans la dynamique des ventes.

### ABSTRACT

Since 1993, 17 pharmacies located in greater Le Havre were associated in the automatic epidemiological monitoring of drug sales. The procedure for the validation and correction of the data is provided and discussed in this article, as are the preliminary results obtained from 2 « pilot » pharmacies that have been associated in this study since 1992. There is a small but significant correlation between the sale of antibiotics, antitussives and medication for asthma and the acid pollution peaks with a time lag of about one week. The main difficulty lies in taking into account the commercial aspects in the sales dynamics.

Le Comité Havrais de Promotion de la Santé est une association qui a vocation de rapprocher les divers professionnels de santé et la population, dans le cadre d'actions de santé publique et d'études épidémiologiques. Une de ces études rassemble des pharmaciens havrais et leurs représentants syndicaux, des médecins, des épidémiologistes et des ingénieurs spécialisés en environnement. Cette surveillance épidémiologique vise à spécifier le rapport entre les ventes de médicaments à visée respiratoire, pris comme indicateur de morbidité, et la pollution atmosphérique, dont le niveau moyen en terme de dioxyde de soufre compte parmi les plus élevés en France.

Depuis l'été 1993, 17 pharmacies<sup>(1)</sup> de l'agglomération havraise fournissent mensuellement au CHPS les statistiques des ventes quotidiennes de 110 médicaments. L'automatisation de la collecte supprime les limitations habituelles relatives aux protocoles manuels, portant sur la durée et la fréquence d'échantillonnage, et sur le nombre de spécialités retenues (BEAUDEAU *et al.*, 1993). Elle engendre cependant un flux important d'information à valider et à mettre en forme pour des sorties graphiques ou des calculs statistiques. Ce travail est décrit dans la partie « matériel et méthode ». On applique ensuite la démarche de BOX et JENKINS aux indicateurs de pollution et aux indicateurs de morbidité, mesurés pendant 15 mois au niveau de 2 pharmacies pilotes prises conjointement.

(\*) Ingénieur.

(\*\*) Médecin.

(\*\*\*) Pharmacien.

Contact : P. BEAUDEAU, CHPS, 83, rue de Tourneville,  
76600 Le Havre.

(1) Sur les 20 pharmacies sollicitées parce que leur équipement informatique autorisait l'intégration dans l'échantillonnage à un coût raisonnable.

## 1. Matériel et méthodes

### 1. Matériel

Le flux de données représente annuellement :

- 17 pharmacies X
- 12 mois X
- 25 jours ouvrés en moyenne X
- 110 spécialités

soit plus de 500 000 données élémentaires, une donnée élémentaire correspondant au nombre d'unités vendues pour une spécialité, un jour et une pharmacie.

L'extraction des ventes de médicaments à partir des archives de facturation a permis de récupérer les ventes de 2 pharmacies du plateau nord, distantes de 400 m (fig. 1) et à clientèle essentiellement locale. Les séries présentées (janvier 1992 à mars 1993) résultent de l'agrégation des ventes de ces 2 pharmacies, après validation et correction des variations saisonnières du niveau d'activité (cf. infra). Le taux de données manquantes de 12 % résulte de l'absence de 4 fichiers mensuels pour l'une des pharmacies. Comme les 2 pharmacies ont une pratique informatique homogène (saisie des codes « médicament » pour les prescriptions médicales et seulement elles), la sommation de leurs statistiques de ventes est licite. Le niveau

d'activité du couple de pharmacies reste cependant trop faible pour détailler des classes de médicaments peu représentés dans les ventes (collyres anti-inflammatoires, spécialités pédiatriques...).

Les classes de médicaments étudiées (liste en annexe) sont :

- antitussifs et mucorégulateurs (3 + 7 médicaments)
- antibactériens et antibiotiques (23 médicaments)
- antihistaminiques (11 médicaments dont 5 collyres)
- traitement de l'asthme (3 médicaments)

L'association Air Normand qui gère le réseau de mesure de la pollution atmosphérique a fourni les enregistrements des capteurs les plus proches : acidité forte AF (capteur de Frileuse, à 2 km des pharmacies) ; fumées noires (FN) et température (Caucriauville à 4 km). La mesure de l'AF repose sur le suivi automatisé de l'acidification d'une solution d'eau oxygénée dans laquelle barbote l'air ambiant (capteur Séres). Les fumées noires sont collectées sur un filtre à travers lequel circule l'air ambiant (capteur Environnement SA). Le filtre est changé tous les jours et les FN sont mesurées par réflectométrie. Les indicateurs considérés sont les moyennes journalières et les maxi-

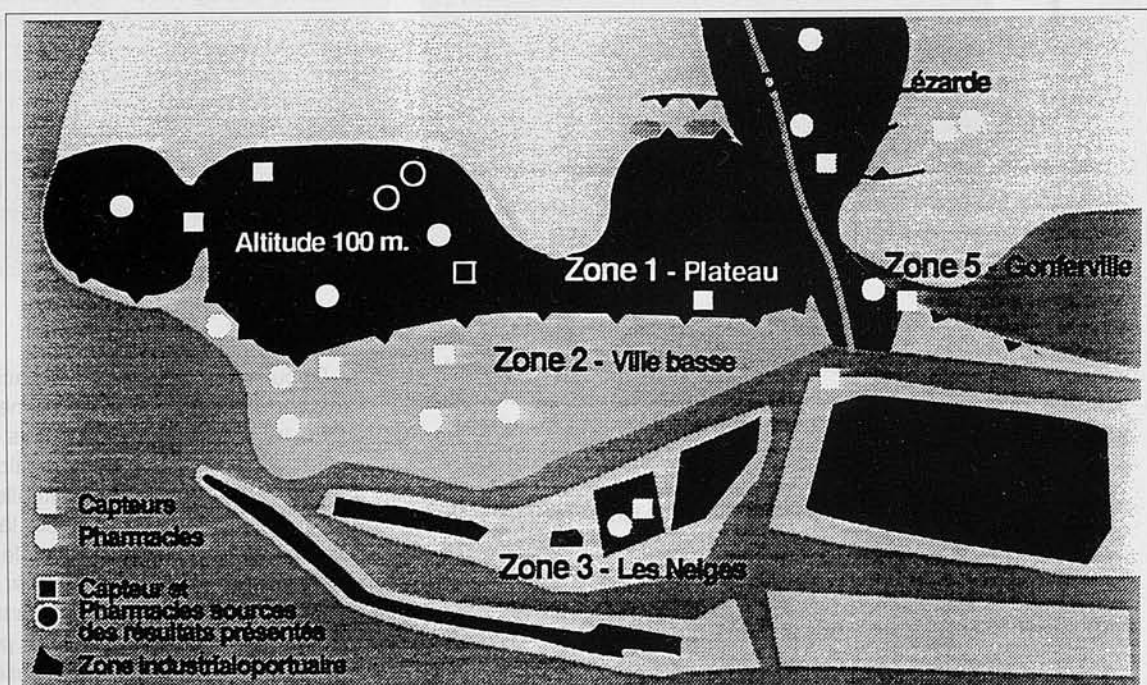


Figure 1

Plan de l'agglomération havraise et des réseaux de pharmacies et de mesure de la pollution atmosphérique. Suivant la position par rapport aux sources polluantes et au relief, on distingue 5 zones urbaines correspondant à 5 régimes de pollution : plateau nord Z1 = pointes généralisées liées à une inversion ; ville basse Z2 = idem avec effet retard ; Z5 = pointes de panache ; Z4 = régime intermédiaire ; quartier enclavé Z5 = régime atypique. Les 2 pharmacies témoins ne figurent pas sur le plan.

Plan of the Le Havre area and the network of pharmacies and air pollution measurement. Following the position as related to the sources of pollution and the relief, 5 urban areas can be distinguished which correspond to 5 forms of pollution : North plateau Z1 = generalized points related to an inversion ; lower city Z2 = same with delayed effect ; Z3 = outer zone ; Z4 = intermediate form ; enclosed neighbourhood Z5 = atypical form. The 2 control pharmacies are not indicated on the plan.



ma horaires pour les concentrations en polluants, la moyenne journalière et la variation depuis la veille pour la température. La fréquence des données manquantes est de l'ordre de 3 % pour l'acidité forte et 20 % pour les fumées noires.

## 2. Méthodes

Validation et préparation des données.

Une plate-forme logicielle a été conçue et écrite en langage C pour :

- valider les fichiers mensuels par pharmacie (le « format » de base des données) ;
- constituer des séries chronologiques de ventes journalières relatives à une classe de pharmacies, à une classe de médicaments et à une période. L'utilisateur choisit la valeur de ces 3 paramètres ;
- réaliser les graphes correspondants.

Le processus de contrôle d'un fichier mensuel s'appuie sur le calcul de 3 indicateurs :

- « **Poids** » de la pharmacie : total des ventes de médicaments témoins (liste en annexe), qui regroupent la médication du diabète (2 spécialités) et de l'hypertension artérielle (14 spécialités). Des variations brutales enregistrées d'un mois sur l'autre sur cet indicateur, réputé stable dans le temps et indépendant des conditions environnementales, suggère, soit un changement du niveau d'activité de l'officine, soit un problème d'enregistrement.

Le calcul et l'usage de l'indicateur « poids » appliqué à une classe de pharmacies permet de gérer les fichiers mensuels manquants et les variations dans le temps du niveau d'activité globale des pharmacies de la classe. Le calcul d'un coefficient de correction (SPM/SP(m)) pour chaque mois permet d'établir des séries corrigées VC à poids constant, relatives à une classe de médicaments, une classe de pharmacies et une période :

$$VC(m, j) = \frac{SPM}{SP(m)} \cdot VB(m, j)$$

avec  $SP(m) = \sum_{i \in VAL(m)} P_i(m)$

VB(m, j)	ventes brutes au jour j du mois m
VC(m, j)	ventes corrigées au jour j du mois m
$P_{i(m)}$	poids de la pharmacie i pour le mois m
VAL(m)	ensemble (non vide) des pharmacies valides de la classe considérée au mois m
SPM	maximum de SP(m) sur la période d'étude.

- **Indicateur d'intégrité** : on recourt à la même liste de médicaments témoins pour calculer le ratio des ventes entre le début de mois et la fin de mois, afin de détecter une collecte incomplète des données. Cet indicateur est surtout utile quand le pharmacien produit ses données à partir des

archives de facturation (l'option alternative étant de renseigner le fichier mensuel en temps réel, à chaque fois qu'est saisi un code « médicament »). Une épuration fortuite des factures réglées en cours de mois entraîne la perte d'information archivées sur le début du mois et nous conduit à invalider le fichier mensuel.

- **Poids des spécialités hors tableaux parmi les ventes** : le programme de validation des données calcule enfin le total de médicaments non inscrits aux tableaux, c'est-à-dire susceptibles d'être délivrés sans ordonnance, sur le conseil du pharmacien. Pour les besoins de comparaison entre officines, cet indicateur est pondéré par le poids de la pharmacie. La finalité de ce calcul est de classer les pharmacies suivant leur niveau d'information de la gestion :

– gestion de stock informatisée. Les codes « médicaments » sont saisis pour l'ensemble des ventes (2 pharmacies sur 17) ;

– saisie des codes quand il y a prise en charge par la Sécurité sociale ;

– saisie des codes quand le client a un « dossier » chez le pharmacien et ne débourse que le tiers-payant. La différence de pratique avec la catégorie précédente ne couvre en fait qu'une faible fraction des ventes.

Les regroupements de pharmacies sont légitimes quand les médicaments étudiés relèvent des tableaux et n'ont pu être délivrés sans ordonnance. En ce qui concerne les ventes de médicaments hors tableau, il s'agit d'agrèger des pharmacies aux pratiques homogènes, ou du moins proches. En effet, les ventes prescrites et l'automédication n'ont pas *a priori* la même dynamique ni le même délai de réponse aux stimuli environnementaux, et il ne semble pas licite de confondre des pharmacies qui enregistrent les ventes liées au conseil et des pharmacies qui ne le font pas.

### Méthode statistique

La corrélation croisée  $r_{XY}(k)$  entre 2 variables du temps X(t) et Y(t) pour un décalage de k jours est la corrélation entre X(t) et Y(t+k). La fonction de corrélation croisée est donc une fonction du décalage k, exprimé en jours. Pour un décalage positif il est estimé par :

$$r_{XY}(k) = \frac{1}{(N-1)} \frac{\sum_{t=0}^{t=N-k} (X(t) - \bar{X}) \cdot (Y(t+k) - \bar{Y})}{S_X \cdot S_Y}$$

N = longueur de la série

$\bar{X}$  = moyenne de X

$S_X$  = écart-type de X

La formule se transpose aisément pour un décalage négatif.

Les séries « pollutions » et « ventes de médicaments » doivent être conditionnées pour assurer la validité du calcul des corrélations croisées. Le conditionnement consiste à retrancher aux séries leur partie prévisible (modèle SARIMA pour Saison Auto Regressive Integrated Moving Average d'après la terminologie de BOX et JENKINS, 1976) et de conserver les résidus non auto-corrélés (bruits blancs). Pour illustrer cela sur un exemple concret, supposons que les ventes de médicaments et la pollution soient soumises toutes deux au rythme hebdomadaire de l'activité humaine, ce qui est assez vraisemblable. Le calcul des corrélations croisées sur de telles séries conduira à des corrélations fortes traduisant simplement la concomitance des activités (corrélation maximale au lag 0) ou bien leur décalage... Ce qui nous intéresserait en l'occurrence, c'est le rapport entre pollution et ventes de médicaments, indépendamment de la covariation hebdomadaire.

On utilise le formalisme usuel pour l'écriture des modèles SARIMA. B est l'opérateur de décalage arrière :  $BX(t) = X(t-1)$ . Epsilon figure le bruit blanc résiduel (processus stationnaire dépourvu d'auto-corrélation).

La modélisation SARIMA des séries et le calcul des corrélations entre séries filtrées ont été réalisés au moyen du logiciel SPSS. Le calcul de corrélation ne supportant pas les données manquantes, celles-ci sont régénérées par intrapolation linéaire. Cette procédure s'applique aux données de pollution, les données de ventes corrigées n'en comportant pas.

Pour les besoins d'une représentation lisible (fig. 2), les séries représentées dans les graphes sont lissées : on remplace la donnée brute corrigée du jour j par la moyenne des ventes de la semaine (j - 6 à j).

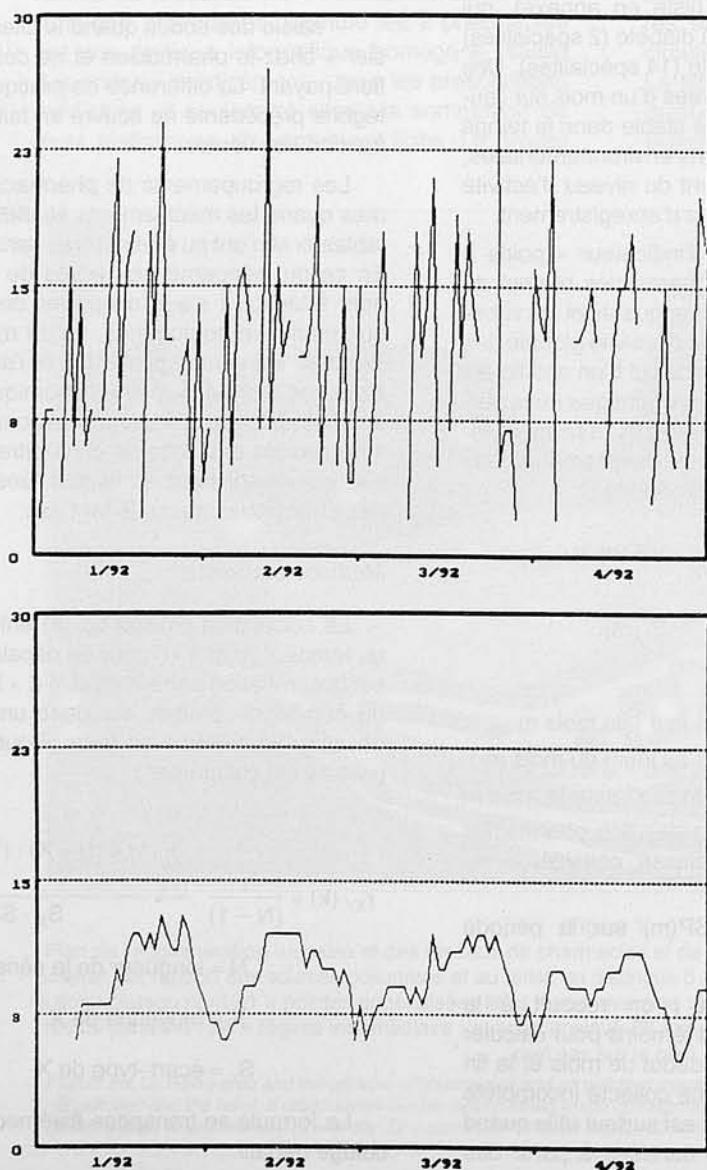


Figure 2  
Ventes de médicaments témoins  
1a série brute ; 1b série lissée.  
*Control drug sales 1a raw series ; 1b smoothed series.*

## 2. Résultats

Les moyennes des concentrations en AF est  $27 \mu\text{gm}^{-3}$  pour l'année 1992 et l'ensemble de l'agglomération, tandis qu'à Frileuse la moyenne est de  $31 \mu\text{gm}^{-3}$  ( $s = 46 \mu\text{gm}^{-3}$ ).

La représentation conjointe de moyennes journalières et des maxima horaires pour l'acidité forte illustre le régime de pointes de pollution auquel sont soumis les quartiers du plateau nord (fig. 3a). Ces pointes sont brèves mais atteignent  $800 \mu\text{gm}^{-3}$ , comme le dénote l'analyse des percentiles des distributions (tab. 1). Elles relèvent majoritairement d'une accumulation de polluants sous la couche d'inversion, phénomène principalement hivernal et affectant les fins de nuit (DELMAS, PERDRIEL, 1991). Les fumées noires mesurées à Caucriauville ( $m = 17 \mu\text{gm}^{-3}$ ,  $s = 15 \mu\text{gm}^{-3}$ ) sont peu corrélées ( $r = .33$ ) à l'acidité forte à Frileuse, distante de 2 km...

Tableau 1

Percentiles de distribution de la moyenne journalière et des maxima horaires de l'Acidité Forte à Frileuse, de la moyenne journalière des Fumées Noires à Caucriauville, pour la période janvier 1992 à mars 1993.

*Distribution percentiles of the daily average and hourly maxima for Strong Acidity in Frileuse, the daily average for Black Smoke Smoke in Caucriauville, between January 1992 and March 1993.*

Percentile	10	50	90	98	100
AF ( $\mu\text{gm}^{-3}$ )	1	12	95	192	312
AF - max	10	40	290	610	810
FN ( $\mu\text{gm}^{-3}$ )	6	13	30	74	119

L'acidité forte, exprimée en  $\mu\text{gm}^{-3}$ , peut être modélisée par un simple processus autorégressif d'ordre 1 (le niveau du jour dépend en partie de celui du jour précédent) :

$$(1 - .51 B) (AF - 31) = \varepsilon_{AF}$$

Les 2 paramètres du modèle sont très significativement non nuls ( $p < 10^{-8}$ ).

Le système de pondération des séries « ventes de médicaments » traite correctement le problème des fichiers mensuels manquants, dans la mesure où le taux de données manquantes ne dépasse pas 30 % des ventes du mois dans le pire des cas.

Les dynamiques de vente observées diffèrent peu d'une pharmacie à l'autre. Visuellement, elles recèlent des rythmes hebdomadaires (fig. 2a, le lissage gommant ce rythme pour les autres graphes), mensuels (plus francs pour les médications de fond,

comme les médicaments témoins en figure 2b) et annuels (antibiotiques, antitussifs de la figure 3a). Les médications des infections présentent des pics caractéristiques d'une dynamique épidémique. La vente des médicaments qui traitent la crise d'asthme, ne montre pas de composante périodique mensuelle nette.

Pour l'ensemble des catégories de médicaments considérées, le processus peut être assimilé à un processus autorégressif saisonnier d'ordre 1 ou 2 avec une période de 7 jours. Les ventes du jour  $j$  sont fonction des ventes du même jour pour la (ou les 2) semaine(s) précédente(s). On a respectivement modélisé les ventes d'antibiotiques (BIOT), d'antitussifs (TUSS) et des spécialités de l'asthme (ASTHM), exprimées en nombre de boîtes par jour, par :

$$(1 - .64 B^7) (BIOT - 34) = \varepsilon_{BIOT}$$

$$(1 - .62 B^7) (TUSS - 16) = \varepsilon_{TUSS}$$

$$(1 - .23 B^7) (ASTHM - 5.9) = \varepsilon_{ASTHM}$$

L'ensemble des paramètres des 3 modèles présentés diffèrent très significativement de 0 (dans le pire des cas  $p < 10^{-6}$ ).

Le rythme mensuel ne se traduit pas dans les corrélogrammes. Comme la période varie entre 28 et 31 jours, il s'agit en fait d'un pseudo-rythme. Du fait de la taille modeste de la série, la périodicité annuelle qui ressort sur les ventes d'antibiotiques ou d'antitussifs, n'a pu être soustraite. Au total, l'ajustement sur la structure endogène des séries de ventes apparaît acceptable sans être complet.

Les corrélations croisées entre séries filtrées (i.e. les bruits blancs résiduels des modèles spécifiés) s'avèrent positives pour les croisements suivants : moyenne journalière d'AF d'une part, vente d'antibiotiques, d'antitussifs et de médicaments de l'asthme, d'autre part (fig. 4). On identifie des latences de 7 jours pour les antibiotiques et les médicaments de l'asthme. On a respectivement  $r_{AF/BIOT}(7) = .139$  et  $r_{AF/ASTHM}(7) = .145$ , ce qui représente 3 écarts-types environ. La réponse des antitussifs, plus étalée et centrée sur lag 8 ( $r_{AF/TUSS}(8) = .151$ ), est la plus nette. A ces niveaux de corrélation, la part des ventes expliquée par la pollution reste marginale. Les corrélations existant entre les indicateurs de morbidité sont assez faibles pour que soit écartée l'hypothèse selon laquelle elles introduiraient un effet confondant dans les rapports pollution/morbidité mis en évidence. Les corrélations entre classes de médicaments (données filtrées) sont maximales au lag 0 :  $r_{BIOT/TUSS}(0) = .38$  ;  $r_{TUSS/ASTHM}(0) = .30$  ;  $r_{BIOT/ASTHM}(0) = .27$ .

Les croisements effectués sur les autres couples de variables se sont avérés négatifs.



100000/n3

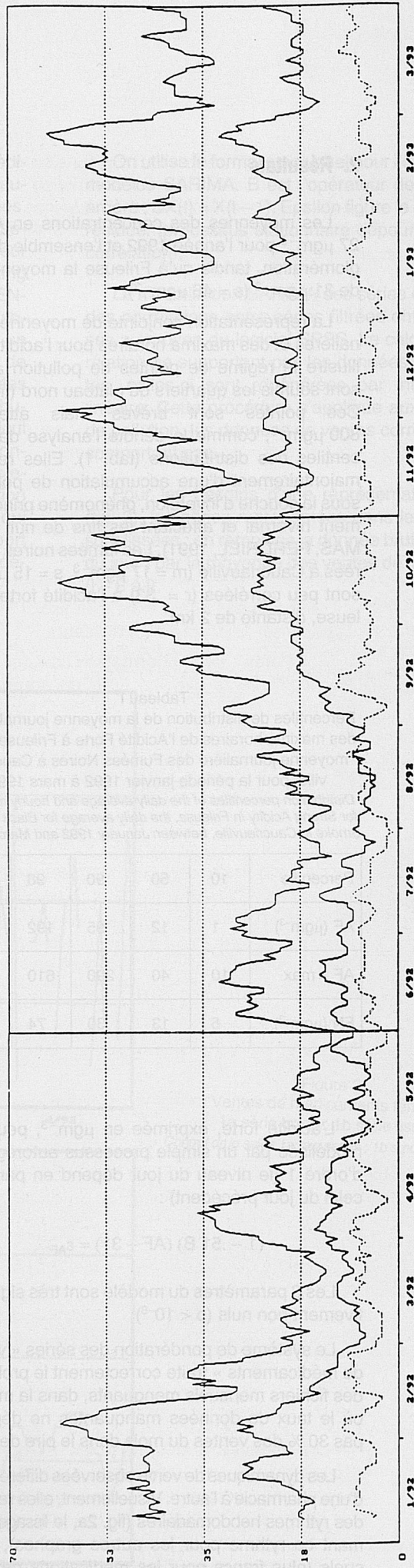
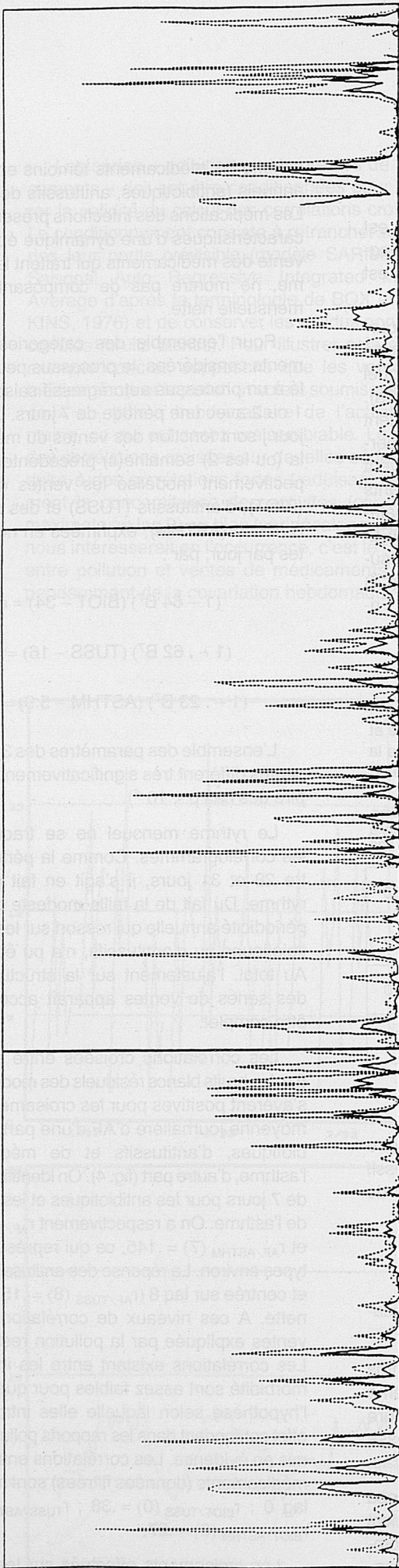


Figure 3  
Pollution atmosphérique et vente de médicaments, de haut en bas  
Air Pollution and drug sales, from top to bottom :

Figure 3a : Acidité forte : maxima horaires et moyennes journalières (séries brutes).  
Strong acidity : hourly maxima and daily averages (raw series).

Figure 3b : Médicaments : antibiotiques (23 spécialités agréées), antitussifs (10 spécialités agréées), traitement de l'asthme (3 spécialités agréées). Les 3 séries sont lissées.  
Drugs : antibiotics (23 approved specialities), antitussives (10 approved specialities), asthma treatment (3 approved specialities). The 3 series are smoothed.

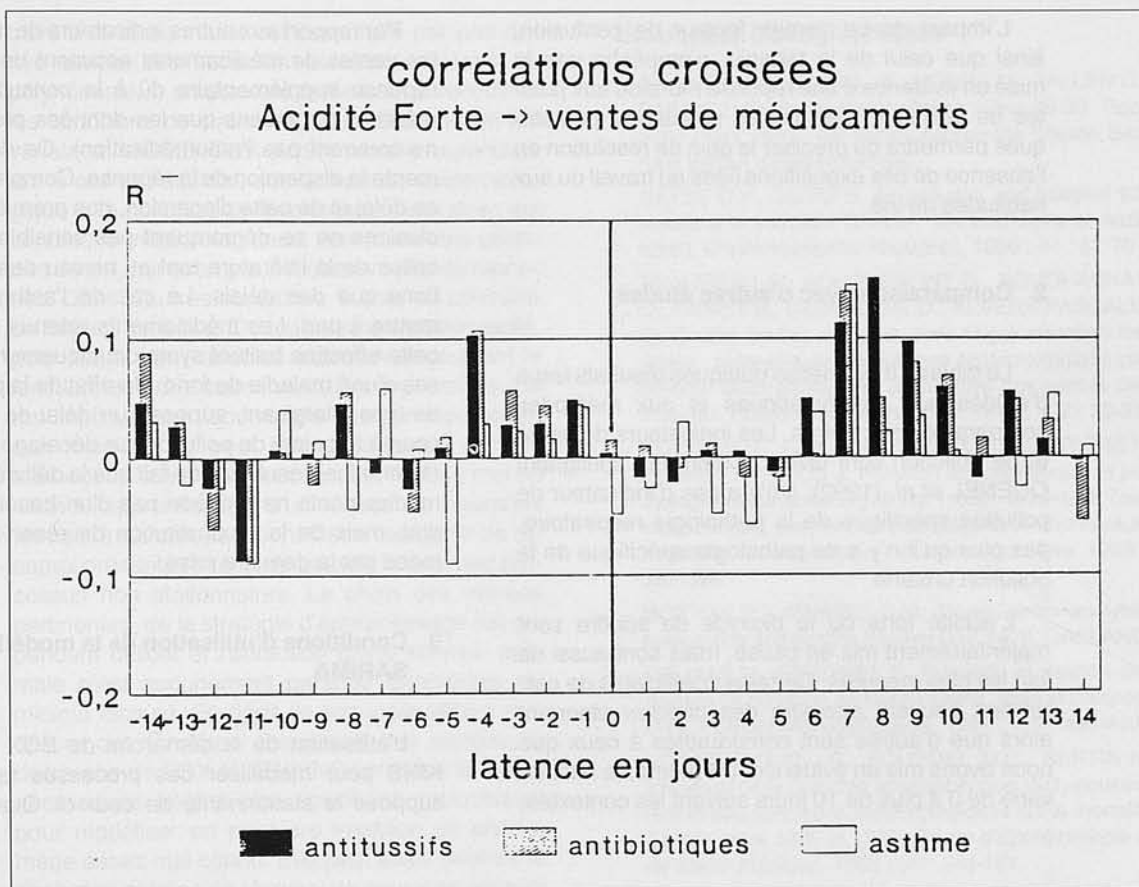


Figure 4

Corrélations croisées entre les séries filtrées « moyennes journalières en Acidité Forte » d'une part, « ventes de médicaments » d'autre part.  $R = 0,96$  est la corrélation limite associée au risque de première espèce de 5 %.

*Cross-over correlations between the « daily strong acid averages » filtered series and « drug sales ».  $R = 0,96$  is the limit correlation associated with a risk of 5 %.*

## Discussion

### 1. Facteurs de confusion

La difficulté à conditionner les données de ventes pharmaceutiques à des fins épidémiologiques, consiste à éliminer les composantes commerciales qui rentrent dans la dynamique des ventes.

Les effets de substitution entre spécialités est le principal problème, qui porte sur la classe de médicaments étudiés de façon directe (substitutions à l'intérieur de la classe) mais aussi indirectement par le biais du système des pondérations (substitutions au sein de la classe témoins). Pour certaines thérapeutiques, les médecins ordonnent des spécialités différentes. Cette disparité, liée aux habitudes des médecins et à la pression du démarchage, se reporte sensiblement sur les ventes des officines, car il y a en moyenne seulement 3,2 médecins généralistes pour 1 pharmacien. Cela touche particulièrement les médicaments non inscrits aux tableaux, ce qui contrarie par exemple la discrimination des niveaux de saisie informatique fondée sur les ventes de cette catégorie de médicaments. L'effet dans le temps pourrait être plus gênant,

mais il est prématuré de dresser le bilan de l'impact du turn-over des spécialités.

La prise en compte des rythmes commerciaux constitue un deuxième problème. Le filtrage des séries de vente corrigées revient à supprimer la périodicité hebdomadaire. Ce traitement reste cependant sommaire en regard du problème des reports de vente liés à la fermeture hebdomadaire.

La représentativité des indicateurs utilisés pour l'estimation de l'exposition et de la morbidité des habitants du quartier considéré, comporte une composante géographique, que contrarie la mobilité de la population. Le biais introduit reste modeste en ce qui concerne la morbidité car les pharmacies considérées ont une clientèle domiciliée dans le quartier à 80 %. Les migrations quotidiennes entament aussi la représentativité des mesures enregistrées par les capteurs de pollution comme estimation de l'exposition de la population. Ce phénomène est cependant limité aux 35 % de Havrais actifs ayant un emploi et concerne particulièrement les 7 % qui travaillent dans la zone industrielle et sont donc susceptibles de subir donc une exposition spécifique aux ambiances de travail.



L'impact de ce dernier facteur de confusion, ainsi que celui de la tabagie, n'empêche pas la mise en évidence d'une réponse morbide aux pointes de pollution. L'étude des spécialités pédiatriques permettra de préciser le gain de résolution en l'absence de ces expositions liées au travail ou aux habitudes de vie.

## 2. Comparaison avec d'autres études

Le tableau II synthétise quelques résultats issus d'études aux problématiques et aux méthodes comparables aux nôtres. Les indicateurs de santé et de pollution sont divers. Comme le soulignent QUENEL *et al.* (1992), il n'y a pas d'indicateur de pollution spécifique de la pathologie respiratoire, pas plus qu'il n'y a de pathologie spécifique de la pollution urbaine.

L'acidité forte ou le dioxyde de soufre sont majoritairement mis en cause, mais sont aussi de loin les plus mesurés. Certains coefficients de corrélation peuvent atteindre des niveaux étonnant alors que d'autres sont comparables à ceux que nous avons mis en évidence. De même, la latence varie de 0 à plus de 10 jours suivant les contextes.

Par rapport aux autres indicateurs de morbidité, les ventes de médicaments accusent un délai de réponse supplémentaire dû à la consultation du médecin (rappelons que les données présentées ne couvrent pas l'automédication). Ce délai augmente la dispersion de la réponse. Compte tenu de ce délai et de cette dispersion, nos premières conclusions ne se démarquent pas sensiblement de celles de la littérature tant au niveau des corrélations que des délais. Le cas de l'asthme est à mettre à part. Les médicaments retenus relatifs à cette affection traitent symptomatiquement les crises d'une maladie de fond. Un effet de la pollution, de type allergisant, suppose un délai de réponse court à la pointe de pollution. Le décalage observé (1 semaine) résulterait du fait que la délivrance des médicaments ne procède pas d'un besoin immédiat, mais de la reconstitution de réserves entamées par la dernière crise.

## 3. Conditions d'utilisation de la modélisation SARIMA

L'utilisation de la démarche de BOX et JENKINS pour modéliser des processus temporels suppose la stationnarité de ceux-ci. Quand l'en-

Tableau II  
Pollution et santé : crossées corrélations significatives dans la littérature  
(m = concentration moyenne, max = maxima horaires) (d'après QUENEL *et al.* 1992).  
*Pollution and health : significant cross-correlations in the literature*  
(m = average concentration, max = hourly maxima) (according to QUENEL *et al.*, 1992).

Auteur	Indicateur pollution	Indicateur santé	Coef. correla.	Latence	Niveau AF
Loewenstein France, 1983	AF	Décès chez les + de 75 ans	.11	0 à 3 jours	max > 300
Wichmann RFA, 1989	PS	décès	.36	0 jour	600 sur 5 jours
Boussin France, 1989	NO, NO <sub>2</sub> , FN, NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	pathologie respiratoire aiguë	—	1 à 7 jours	m = 10
Ballerat France, 1992	SO <sub>2</sub>	hospitalisation en pneumologie	.28	10 jours	m = 50
Bates Canada, 1983	SO <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	idem	.26, .25	0 jours	m = 60 à 130
Ostro USA, 1989	PS, O <sub>3</sub> , SO <sub>4</sub>	absentéisme pour pathologie respiratoire	—	0 à 2 semaines	—
Moseholm Danemark, 1993	SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub>	fonction respiratoire d'asthmatiques	variable selon météo	0 jours	m = 15 à 18
Wichamnn RFA, 1989	AF, PS	morbidité cardiovasculaire	.50	2 jours	max = 800



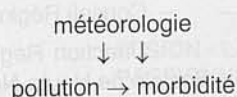
trave à la stationnarité est constituée par une dérive simple des variables (tendance linéaire ou polynômiale...) on parvient facilement à recouvrir les conditions de stationnarité en différenciant les variables. MOSEHOLM (1993) montre cependant sur le cas de l'asthme, que la réponse épidémiologique à la pollution atmosphérique varie avec les conditions météorologiques. Aux cours des périodes de gel, par exemple, il n'observe pas de réponses. Dans d'autres conditions, il note au contraire un impact sensible. Ce type de non-stationnarité, pour lequel des variables explicatives seillent le fonctionnement d'autres variables explicatives (ce qui implique une fonction de transfert hautement non linéaire), ne peut être appréhendé par les méthodes classiques. Pour ce faire, l'auteur met en œuvre l'apprentissage d'un réseau de neurones formels à rétropropagation. Cette catégorie de réseaux présente l'intérêt de pouvoir mimer des processus non stationnaires. Le choix des entrées pertinentes, de la stratégie d'apprentissage est cependant délicat et l'obtention d'une solution optimale n'est aucunement garantie (problèmes de minima locaux). En dépit de son incapacité à modéliser des fonctions complexes des entrées, la démarche de BOX et JENKINS conserve le vertus nécessaires (règles bien spécifiées, robustesse) pour modéliser en première intention un phénomène assez mal connu. Elle peut aussi orienter le choix des entrées de réseaux de neurones formels utilisés dans un deuxième temps.

## Conclusion

L'objectif de l'étude consistant à fiabiliser l'échantillonnage en le dégageant des contraintes manuelles est atteint. Sur 17 pharmaciens engagés dans l'étude, aucun n'a abandonné au bout d'un an. L'action des facteurs confondants reste limitée et ne gomme pas la réponse de la morbidité respiratoire aux pointes de pollution. Les avantages de la méthode nous semblent prendre le pas sur ses inconvénients.

L'analyse exhaustive des données permettra de confronter les résultats obtenus sur différents secteurs caractérisés par des niveaux d'acidité forte similaires ou au contraire différents, ou sur des segments réputés sensibles de la population, à travers les spécialités pédiatriques par exemple.

L'objectif à terme est de modéliser les rapports multilatéraux (facteurs confondants, synergie positives ou négatives...) apparaissant dans le processus spatio-temporel :



... et de dégager d'éventuels « clusters » géographiques en correspondance avec la sectorisation des régimes de pollution.

## Références bibliographiques

- BALLERAT G., ETARD J.F., HOURS M., PALLÉN C., FABRY J. Etude Air-Santé Rhône Hiver 89-90. Rapports mars 1991 ; 76 pages (Université Claude Bernard Institut d'Epidémiologie).
- BATES D.V., SIZTO R. Air pollution and hospital admissions in southern Ontario : the acid summer haze effect. *Environmental Research*, 1990 ; 51 : 51-70.
- BEAUDEAU P., BOURDERONT D., BOUDHABHAY O., GENET B., GUINCETRE D., KEVERS PASCALIS G. Qualité de l'air et santé dans l'agglomération havraise : protocole de surveillance épidémiologique par collecte automatisée des statistiques des ventes des officines. *Pollution atmosphérique*, 1993 ; 137 : 30-31.
- BOUSSIN G., CAYLA F., GIROUX M., CARRIÈRE I., FERNET P., POUS J. Pollution atmosphérique et pathologie respiratoire aiguë de 1 000 enfants à Toulouse. Intérêt des dérivés particuliers ammoniacaux. *Pollution Atmosphérique*, octobre-décembre 1989 ; 387-396.
- BOX G.E.P., JENKINS G.M. Times series analysis, forecasting and control. *Holden Day*, 1976, OAKLAND.
- DELMAS V., PERDRIEL S. Prévission et gestion des pointes de pollution en Basse-Seine, bilan et perspectives. *Pollution Atmosphérique*, 1991 ; 131 : 430-440.
- LOEWENSTEIN J.C., BURDEL M.C., BERTIN M. Influence de la pollution atmosphérique (SO<sub>2</sub>-poussières) et des conditions météorologiques sur la mortalité à Paris entre 1969 et 1976. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 1983 ; 31 : 143-161.
- MOSEHOLM L., TAUDORF E., FROSIG A. Pulmonary function changes in asthmatics associated with low-level SO<sub>2</sub> and NO<sub>2</sub> air pollution, weather, and medicine intake. An 8-month prospective study analysed by neural networks. *Allergy*, 1993, 48 : 334-344.
- OSTRO B.D., ROTHSCHILD S. Air pollution and acute respiratory morbidity : an observational study of multiple pollutants. *Environmental Research*, 1989 ; 50 : 238-47.
- QUENEL P., LEMOULLEC Y., MEDINA S., MOMAS I. Effets à court et moyen terme de la pollution atmosphérique sur la santé : analyse des études épidémiologiques publiées entre 1980 et 1981. Observatoire Régional de la Santé d'Île de France, 1992 ; Paris.
- WICHMANN H.E., MUELLER W., ALLHOFF P. BECKMANN M., BOCTER N., CSICSÁKY M.J., JUNG M., MOLIK B., SCHOENEBERG G. Health effects during a smog episode in West Germany in 1985. *Environmental Health Perspectives*, 1989 ; 79 : 89-99.

## Liste des spécialités pharmaceutiques retenues

La liste a été établie en 1993 par le groupe de travail du CHPS, qui rassemble des pharmaciens et des médecins havrais. Les critères de choix sont la sensibilité et la spécificité. En cas d'hésitation, l'inclusion a prévalu, dans la mesure où l'automatisation de la collecte n'impose de limitations au flux des données que celles liées aux systèmes informatiques. La recherche de la sensibilité a conduit le groupe à travailler sur des listes de spécialités établies par ordre décroissant d'importance des ventes (« hit-parade »).

La spécificité s'entend par rapport aux pathologies intéressant l'étude, mais aussi par rapport à des groupes de population : une attention particulière a été portée sur les spécialités pédiatriques conformément aux recommandations de l'OMS.

La liste des médicaments a été complétée par des témoins (du niveau global des ventes de l'officine), spécialités dont les ventes sont réputées stables dans le temps et indépendantes de facteurs environnementaux.

#### Les témoins : 16

##### *Antidiabétiques*

1. Glucophage
2. Lipanthyl 200

##### *Hypertension artérielle*

1. Aldactazine cpr 20
2. Lasilix 40 mg cpr 20
3. Tenormine 100 mg cpr 28
4. Lopril 50 mg cpr secables 30
5. Lopril 25 mg cpr secables 30
6. Adalate 20 mg lib prol cpr 30
7. Renitec 200 mg cpr 28
8. Sectral 200 cpr 20
9. Aldomet cpr 250 30 pm
10. Aldomet cpr 500 mg 30 pm
11. Lopril 25 mg cpr secables 30
12. Lopril 50 mg cpr secables 30
13. Modurétic cpr 30
14. Captea cpr 28

#### Spécialités à vocation ORL ou bronchique : 49

##### *Antitussifs*

1. Respilène sir ad 200 ml
- 2\*. Respilène sir enf 200 ml
3. Toplexil sirop 150 ml

##### *Mucorégulateurs*

- 4\*. Rhinatiol sirop enfant 2 %
5. Exomuc gle sac 30
6. Rhinofluomucil gtt nas fl 10 ml
7. Bronchokod sir ad sans sucre 300 ml
8. Mucomyst 200 mg sac 30
9. Surbronc solution buvable
- 10\* Muciclar sirop enfant

##### *Antibactériens*

1. Lysopaïne ORL cpr sub sans suc 24
2. Collu-hextril
3. Prorhinol solution nasale fl pipette amp 10
4. Bactim forte cpr 10 (sulfamide)

##### *Antibiotiques*

5. Clamoxyl gélu 500 g 12

- 6\*. Clamoxyl pdr sir 250 enf.
7. Augmentin 500 mg cpr 12
8. Augmentin 250 mg pdr sr sir
9. Hiconcyl gélules 500 mg 12
10. Oracefal gélules 500 12
11. Oracefal 250 pdr pr sirop
12. Oroken 200
13. Alfatil gelu 250 mg 12
14. Alfatil pdr pr susp 125 mg 5 ml
15. Alfatil pdr pr susp 250 mg 5 ml
16. Oracilline comprimés
- 17\* Josacine gle pr sirop enfant 250 mg (macrolide)
18. Josacine gle pr sirop adulte 500 mg
19. Josacine 500 cpr 20
20. Rovamycine comprimés à 3 M (macrolide)
21. Vibramycine N 100 mg cpr pell 5 (tétracycline)
22. Locabiotol
23. Isofra solution nasale

##### *Traitement de l'asthme*

1. Ventoline aérosol 20 g
2. Armophylline 200 gel 40
3. Armophylline 300 gel 30

#### Antihistaminiques : 11

##### *Antihistaminiques*

1. Primalan comprimés 14
2. Primalan sir 60 ml
3. Teldane susp buv 120 ml
4. Zyrtec 10 mg cpr 15
5. Zaditen gel 60
6. Zaditen sol buv 150 ml

##### *Collyres antihistaminiques*

1. Opticron 5 ml
2. Cromoptic 5 ml
3. Collyre bleu laitier 10 ml
4. Martigène 15 ml
5. Naaxia 5 ml

Avec le concours financier de :

- Ville du Havre
- Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (ADEME)
- Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville
- Conseil Régional de Haute-Normandie
- Direction Régionale de l'Action Sanitaire et Sociale de Haute-Normandie
- Association pour la Prévention des Pollutions Atmosphériques (APPA)
- et l'appui technique d'Air Normand.