

Effets à court terme du contenu pollinique de l'air sur le risque de rhino-conjonctivite allergique

Auteurs

Coralie Ravault¹, Abdelkrim Zeghnoun¹, Bruno Fabres², Jérôme Lecadet³, Philippe Quénéel⁴, Michel Thibaudon⁵, Denis Caillaud⁶

Préambule

Le programme "Surveillance des pollinoses", développé à l'Institut de veille sanitaire (InVS), a pour objet le développement d'un système de surveillance des risques liés à l'exposition aux pollens allergisants. Un des axes de travail est la définition de seuils d'information/alerte à visée décisionnelle et grand public, à l'instar de ce qui est fait dans le champ de la pollution atmosphérique. Le choix de tels seuils nécessite de connaître la relation exposition-risque reliant l'exposition à un pollen allergisant et l'état de santé en population générale. Aucun travail n'a été réalisé en France sur ce sujet et très peu sont publiés au niveau international. C'est dans ce contexte que l'étude de faisabilité, réalisée à Clermont-Ferrand en 2000-2001, a été mise en place en collaboration avec l'échelon régional (Auvergne) de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), le Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA) et la Cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire) Rhône-Alpes.

Remerciements

La réalisation de cette étude a bénéficié de l'aide précieuse de Pascal Beaudeau¹ pour la définition de la stratégie de requête et de traitement des données de consommation médicamenteuse et d'Alain Le Tertre¹ pour l'analyse statistique des données.

Les auteurs remercient les personnels de la station Météo France de Clermont-Ferrand (Aulnat, France) et du réseau ATMO Auvergne (Clermont-Ferrand, France) pour la fourniture des données météorologiques et de pollution atmosphérique et pour leurs conseils quant à l'utilisation de ces données.

Les auteurs remercient également Claire Fuhrman¹ pour avoir finalisé ce rapport.

¹ Institut de veille sanitaire, Département santé environnement, Saint-Maurice, France.

² Cellule interrégionale d'épidémiologie Rhône-Alpes, Lyon, France.

³ Direction régionale du service médical de la région Auvergne (Caisse nationale d'assurance maladie), Clermont-Ferrand, France.

⁴ Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane, Fort-de-France, France.

⁵ Réseau national de surveillance aérobiologique, Saint-Genis l'Argentière, France.

⁶ CHU Clermont-Ferrand, service de pneumologie, Clermont-Ferrand, France.

Résumé

Introduction

Les allergies dues aux pollens (pollinoses) touchent 10 à 15 % de la population générale. Une étude pilote a été mise en place à Clermont-Ferrand sur la période 2000-2001 pour étudier la relation à court terme entre les variations journalières du nombre de cas de rhinite et/ou de conjonctivite allergique et les variations journalières des comptes polliniques.

Méthodes

L'étude a été conduite à Clermont-Ferrand sur une zone d'étude comprenant 17 communes situées en périphérie sur la période 2000-2001.

Les données de la base Erasmé Auvergne ont permis d'identifier tous les sujets qui se sont fait délivrer au moins un des médicaments prescrits sur ordonnance, pour le traitement d'une rhinite ou d'une conjonctivite allergique, et qui ont été remboursés par la Sécurité sociale. Un cas de rhino-conjonctivite allergique (RCA) a été défini selon les critères suivants : être domicilié dans la zone d'étude, être âgé d'au moins 5 ans et avoir eu, un jour donné, la délivrance d'un antihistaminique *per os* associé à un traitement local pour rhinite allergique, pour conjonctivite allergique, ou les deux.

Onze pollens allergisants : *Betula* (Bouleau), *Cupressaceae* (Cyprès), *Quercus* (Chêne), *Platanus* (Platane), *Fraxinus* (Frêne), *Salix* (Saule), *Alnus* (Aulne), *Corylus* (Noisetier), *Poaceae* (Graminées), *Artemisia* (Armoise), *Plantaginaceae* (Plantain) et un pollen témoin *Pinus* (Pin) ont été étudiés (source : RNSA).

Un modèle de régression de Poisson a été utilisé. Ce modèle prend en compte les variations temporelles, la pollution atmosphérique et les données météorologiques comme facteurs de confusion.

Résultats

En moyenne, 25,5 cas de RCA par jour ont été dénombrés (étendue : 0-189) sur la zone d'étude. Une association positive et significative a été observée pour les pollens de Bouleau, Cyprès, Chêne, Frêne et Graminées. Les risques relatifs variaient entre 1,03 (IC 95 % : 1,00-1,05) et 1,22 (IC 95 % : 1,11-1,35) pour une augmentation d'un intervalle interquartile des comptes polliniques journaliers de Cyprès (13 grains/m³) et de Bouleau (45 grains/m³) respectivement.

Bien que non significatives, des associations positives ont été observées en règle générale avec les autres pollens.

Conclusion

Bien que des associations positives aient été observées pour la plupart des pollens allergisants étudiés, elles étaient significatives uniquement pour les pollens de Bouleau, Cyprès, Chêne, Frêne et Graminées. Des analyses réalisées sur des données recueillies sur une période plus longue sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

1.1 | Les allergies polliniques, problème de santé publique

Les pollinoses regroupent les manifestations cliniques dues à une allergie aux pollens. Il s'agit le plus souvent d'une rhinite allergique ou "rhume des foins" très souvent associée à une conjonctivite allergique. Elle est également souvent associée à un asthme et elle peut se compliquer par des infections locales (sinusites en particulier).

La rhinite pollinique touche 10 à 20 % de la population générale en Europe [1]. En France, 18,5 % des adultes de 20 à 60 ans sont atteints [2] et, chez les adolescents de 13-14 ans, la prévalence varie entre 11 et 27 % selon la région d'étude [3]. Tout comme l'ensemble des maladies allergiques, la rhinite pollinique est en augmentation constante depuis plusieurs dizaines d'années, en particulier en milieu urbain [4].

Par ailleurs, la rhinite allergique (ensemble plus large regroupant les rhinites dues à d'autres allergènes que les pollens) représente un coût socio-économique important

et entraîne une altération de la qualité de vie [1,5]. Enfin, elle peut être associée à un asthme, maladie inflammatoire chronique des voies aériennes dont l'évolution peut être grave.

Ces éléments épidémiologiques, socio-économiques et cliniques, la possibilité d'engager des actions visant à prévenir les crises durant la saison pollinique (information du public ou des médecins, aménagement paysager) et l'existence du RNSA – réseau de mesure des comptes polliniques dans l'atmosphère de 50 villes françaises – ont motivé un intérêt particulier pour étudier les allergies polliniques et améliorer leur prévention. Un des axes de ce travail concerne la production de connaissances sur la relation exposition-risque reliant la concentration pollinique aérienne et le risque de pollinose, qui pourrait permettre, à terme, de déterminer des seuils d'information/alerte à visée du public.

1.2 | Pollens et rhino-conjonctivites allergiques (RCA) : données de la littérature sur la relation exposition-risque

Jusqu'à présent, les études sur le sujet ont principalement cherché à définir des seuils "cliniques", c'est-à-dire des seuils pour lesquels le pollen provoque des manifestations cliniques chez un sujet sensibilisé ou aggrave une symptomatologie préexistante [4,6-21]. Ces études ont porté uniquement sur des populations spécifiques (sujets allergiques à un ou plusieurs pollens allergisants). Par ailleurs, les méthodes statistiques pour analyser les données étaient le plus souvent inappropriées [22-23]. Les résultats de ces études ne peuvent donc répondre à la question de la relation exposition-risque en population générale.

Les analyses de séries temporelles sont l'outil de choix pour analyser les effets à court terme d'un polluant en prenant en compte la dépendance des séries de données entre elles

et les facteurs de confusion potentiels. Cet outil a été très utilisé dans le champ de la pollution atmosphérique mais peu dans le champ des pollinoses puisque seules sept études ont été réalisées [24-30], parmi lesquelles une seule, réalisée au Canada, visait à étudier la relation pollens-RCA [26].

À notre connaissance, il n'existe donc aucune étude écologique temporelle réalisée en France dans le but de caractériser la relation exposition-risque existant entre l'exposition aux pollens allergisants et le risque de pollinose en population générale.

1.3 | Objectifs

Afin d'étudier les variations journalières des niveaux de pollens en relation avec l'incidence des RCA en population générale, une étude de faisabilité a été mise en place à Clermont-Ferrand sur deux saisons polliniques, 2000 et 2001, utilisant :

- un indicateur sanitaire construit à partir des informations sur les médicaments prescrits sur ordonnance et délivrés en pharmacie, fournies par l'assurance maladie ;
- un indicateur d'exposition aux pollens fourni par le RNSA.

L'objectif principal était la quantification de la relation entre l'exposition à divers pollens allergisants mesurés à Clermont-Ferrand et le risque de RCA, en utilisant les analyses de séries temporelles comme outil statistique.

2 Méthodes

2.1 | Période et zone d'étude

2.1.1 | Période d'étude

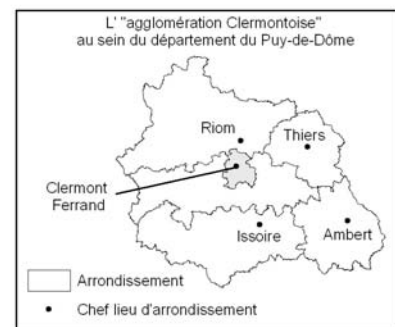
Elle couvre deux saisons polliniques : 2000 et 2001.

2.1.2 | Zone d'étude

La zone d'étude comporte la ville de Clermont-Ferrand et 17 communes situées à une distance maximale de 13 km autour de Clermont-Ferrand : Aubière, Aulnat, Beaumont, Blanzat, Cébazat, Le Cendre, Ceyrat, Chamalières, Châteaugay, Cournon-d'Auvergne, Durtol, Gerzat, Lempdes, Nohanent, Pérignat-les-Sarliève, Romagnat et Royat (figure 1). Cette zone géographique est une communauté de communes ("Clermont communauté"), établissement public de coopération intercommunale, dont le regroupement a pour objectif de fédérer des communes pour encadrer des actions de coopération entre elles.

Il n'y a pas d'exigence de continuité territoriale lors de la constitution d'une communauté de communes mais dans le cas de "Clermont communauté", toutes ces communes sont situées en plaine, juste au pied de la chaîne des volcans. Il y a continuité d'urbanisation et la population de cette zone géographique peut être considérée comme exposée de façon homogène aux mêmes pollens aériens. Par souci de simplicité, la zone d'étude sera appelée par la suite "agglomération clermontoise".

Figure 1 - Zone d'étude sélectionnée, l'agglomération clermontoise



2.2 | Construction de l'indicateur de santé : nombre de cas de rhinite et/ou conjonctivite allergique par jour

2.2.1 | Source de données : la base Erasme¹ (source : CnamTS)

Le régime général d'assurance maladie des travailleurs salariés dispose, dans chaque Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM), d'une base de données où sont enregistrées toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux. La mise en place, à partir de 1997, d'un codage du médicament offre l'opportunité de disposer d'une information qualitative et quantitative. En effet, le codage par la pharmacie des médicaments délivrés permet d'abord de disposer d'une identification précise des produits prescrits et remboursés et, sur une période et pour un secteur géographique particulier, il permet aussi d'identifier les personnes concernées par cette consommation.

Ces données sont stockées au sein de la base Erasme avec un historique disponible de 24 mois (période glissante mensuellement).

Dans le Puy-de-Dôme, la mise en place du codage du médicament s'est faite progressivement depuis 1998 [31] pour tendre progressivement vers l'exhaustivité. Si, en janvier 2000, les médicaments codés ne représentaient que 80,0 % de l'ensemble des médicaments remboursés, à partir d'avril 2000, ce taux évoluait entre 88,0 % et 96,3 % (octobre 2001).

2.2.2 | Population étudiée : identification des cas potentiels de rhinite ou de conjonctivite allergique dans la base Erasme

La population source est constituée des assurés affiliés au régime général de la Sécurité sociale (RGSS) *stricto sensu*² du Puy-de-Dôme et domiciliés dans l'agglomération clermontoise en 2000 et 2001 ainsi que leurs ayants droit. Le RGSS *stricto sensu* couvre 69 % de la population de ce département avec un taux supérieur à 80 % en milieu urbain.

Les données de la base Erasme Auvergne ont permis d'identifier tous les sujets ayant bénéficié d'une délivrance d'au moins un des médicaments figurant dans une liste préétablie (tableau 1), prescrits sur ordonnance et remboursés par la Sécurité sociale, sur la période 2000 et 2001 et dans la zone d'étude. Les médicaments cibles étaient :

- des antihistaminiques *per os* ;
- des formes locales pour le traitement des RCA qui se répartissaient en cinq classes :
 - préparations nasales à base d'antihistaminiques,
 - préparations nasales à base d'anti-inflammatoires stéroïdiens,

- préparations nasales à base d'anticholinergiques,
- préparations nasales à base de produits anti-allergiques non antihistaminiques,
- des collyres anti-allergiques locaux, à base d'antihistaminiques ou non.

Pour chaque bénéficiaire de soins identifié dans la base Erasme Auvergne, les informations suivantes ont été recueillies :

- concernant le bénéficiaire : âge et sexe ;
- concernant chaque médicament prescrit faisant partie d'une ordonnance identifiée à partir de la liste de médicaments figurant dans le tableau 1 :
 - identification des médicaments : code CIP et nom commercial,
 - date de délivrance,
 - date de prescription,
 - quantité délivrée (nombre de boîtes).

¹ Système Erasme : extraction, recherches et analyse pour un suivi médico-économique.

² Le régime général *stricto sensu* exclut les sections locales mutualistes (mutuelle générale de l'Éducation nationale, mutuelle de la Fonction publique, mutuelle générale des PTT, mutuelles étudiantes, Mutualité sociale agricole, etc.).

Tableau 1 - Liste des médicaments anti-allergiques ciblés selon la dénomination commune internationale (DCI) et le nom de spécialité français

Médicaments anti-allergiques généraux : antihistaminiques H1	
Loratadine (Clarityne [®])	Bromphéniramine (Dimégan [®])
Astemizole (Hismanal [®])	Doxylamine (Méréprine [®])
Fexoféndine (Telfast [®] 120 mg)	Cyproheptadine (Périactine [®])
Cétirizine (Virlix [®] – Zyrtec [®] 10 mg)	Prométhazine (Phénergan [®])
Cabinoxamine (Allergefon [®])	Dexchlorphéniramine (Polaramine [®])
Buclizine (Aphilan [®])	Méquitazine (Primalan [®])
Formes locales pour rhinites allergiques	
Béclométasone (Béclo-rhino [®] – Béconase [®] – Rhinirex [®])	Prednisolone (Solucort [®])
Fluticasone (Flixonase [®])	Azélastine (Allergodil [®])
Triamcinolone (Nasacort [®])	Ipratropium bromure (Atrovent [®])
Flunisolide (Nasalide [®])	Cromoglycate de sodium (Lomusol [®])
Tixocortol néomycine (Pivalone [®])	Acide N-acétyl-aspartyl-glutamique (Rhinaaxia [®])
Collyres anti-allergiques locaux	
Cromoglycate de sodium (Cromabak [®] – Cromedil [®] – Cromoptic [®] – Opticron [®])	Lévocabastine (Lévophta [®])
	Lodoxamide (Almide [®])
Acide N-acétyl-aspartyl-glutamique (Naabak [®] – Naaxia [®])	Nédocromil (Tilavist [®])

2.2.3 | Construction de l'indicateur sanitaire

Afin d'étudier la relation entre la concentration pollinique aérienne et le risque de RCA, le choix a été fait de construire un indicateur très spécifique de cette pathologie. Un cas de RCA a été défini selon les critères d'âge et de traitement suivants :

- les sujets identifiés devaient avoir plus de 5 ans, le diagnostic de pollinose étant rare et difficile à faire avant cet âge ;
- un cas était un sujet ayant bénéficié, un jour donné, d'une délivrance en pharmacie comportant un traitement

par antihistaminiques *per os* associé soit à un traitement local pour rhinite allergique soit à un traitement pour conjonctivite allergique, soit aux deux.

L'indicateur sanitaire a été construit en agrégeant chaque jour le nombre de cas de RCA et en considérant la population étudiée dans son ensemble (5 ans ou plus) et par classe d'âge (5-14 ans, 15-44 ans, 45-64 ans et 65 ans et plus).

2.3 | Données d'exposition

2.3.1 | Source de données : le RNSA

Le RNSA est une association loi 1901 qui gère un réseau de 50 capteurs de pollens répartis sur l'ensemble du territoire français. Les capteurs sont de type volumétrique permettant un comptage journalier des différents pollens recueillis [32].

En 1995, le RNSA avait fait l'objet d'une évaluation scientifique par le Réseau national de santé publique

(RNSP) ayant conclu que le RNSA constituait un système environnemental performant de recueil et d'analyse des pollens atmosphériques. En particulier, un dispositif de formation initiale et des procédures d'assurance qualité garantissent la qualité des données recueillies.

À Clermont-Ferrand, il existe un seul capteur situé sur le toit de l'hôpital Montpied, à 30 m de hauteur.

Le capteur de pollens a fonctionné du 23/02/2000 au 1/10/2000 puis du 17/01/2001 au 16/09/2001, soit sur une durée totale de 466 jours (223 jours en 2000 et 243 jours en 2001). Cependant, en 2000, les données n'étaient disponibles que pour 80 % de la période couverte (178 jours).

Les données manquaient sur les périodes suivantes :

- 6 au 12 mars ;
- 27 mars au 2 avril ;
- 23 mai au 5 juin ;
- 21 au 27 août ;
- 3 au 12 septembre.

2.3.2 | Pollens étudiés

Ont été étudiés : 11 pollens allergisants significativement impliqués dans les allergies respiratoires à Clermont-Ferrand (8 pollens d'arbres et 3 d'herbacées) ainsi qu'un pollen non allergisant, le pollen de Pin, pris comme témoin (tableau 2).

Les pollens étudiés sont tous issus de plantes anémophiles³ strictes sauf le Saule qui est anémophile et entomophile (tableau 2). Leur diamètre est le plus souvent compris entre 20 et 30 µm.

Deux indices sont utilisés pour caractériser le niveau d'allergénicité des pollens (tableau 3) :

- l'index d'allergénicité, mesuré à partir de la fréquence de sensibilisation de la population générale à chaque pollen, celle-ci étant estimée à partir d'études épidémiologiques : il varie entre 1 (fort) et 4 (exceptionnel) [33] ;

- le "potentiel allergisant" qui mesure la capacité de chaque pollen à engendrer une réaction allergique : il varie entre 0 (nul) et 5 (très fort) [34].

Les pollens étudiés ici permettent, dans la grande majorité des cas, d'identifier une famille de plantes et non une espèce (une exception cependant pour le Noisetier puisqu'il n'en existe qu'une seule espèce en Europe). Or le niveau d'allergénicité de différentes plantes d'une même famille peut varier de façon assez importante, comme c'est le cas par exemple de la famille des Cyprès où le pollen identifié peut correspondre au Cyprès commun (*Cupressus sempervirens*) (index d'allergénicité fort), le Genévrier commun (*Juniperus communis*) (index d'allergénicité moyen) et les Thuyas (*Thuja occidentalis*) (index d'allergénicité rare) [33].

2.3.3 | Indicateur d'exposition

Il s'agit du nombre de grains par mètre cube (m³) d'air relevés chaque jour à Clermont-Ferrand pour chacun des 12 pollens étudiés.

2.4 | Cofacteurs

Les données de pollution atmosphérique ont été fournies par la station urbaine du centre ville de Clermont-Ferrand (Source : ATMO Auvergne). Pour les années 2000 et 2001, les moyennes journalières des polluants suivants sont disponibles : ozone, fumées noires, dioxyde de soufre, monoxyde de carbone, particules en suspension, dioxyde d'azote et monoxyde d'azote.

Les données météorologiques suivantes ont été fournies par la station Météo France d'Aulnat, qui se situe à 5 km à l'est de Clermont-Ferrand : température minimale journalière, température maximale journalière, humidité relative minimale journalière, humidité relative maximale journalière, durée des précipitations journalières, quantité de précipitations en millimètres par jour, direction et force du vent toutes les 3 heures.

³ Une plante est anémophile si ses grains de pollens sont transportés par le vent ; elle est entomophile lorsque ses pollens sont transportés par des insectes. Elle est anémophile stricte lorsque le vent est le seul moyen de transport des pollens possible.

Tableau 2 - Dénomination, caractéristiques physiques et de transport et niveau d'allergénicité des pollens étudiés, Clermont-Ferrand

Nom Latin	Famille	Nom français	Diamètre (µm) ⁽¹⁾	Transport ⁽²⁾	Capacité de transport ⁽³⁾	Index d'allergénicité ⁽⁴⁾	Potentiel allergisant ⁽⁵⁾
Herbacées							
<i>Artemisia</i>	Astéracées	Armoises	21	AS	T	1	4
<i>Plantago</i>	Plantaginacées	Plantains	20 à 30	AS	B	1	3
<i>Poaceae</i>	Poacées	Graminées	15 à 55	AS	T	1	5
Arbres							
<i>Platanus</i>	Platanacées	Platanes	20	AS	B	1	3
<i>Quercus</i>	Fagacées	Chênes	27*33	AS	B	2	4
<i>Salix</i>	Salicacées	Saules	19*27	Mixte	A	1	3
<i>Betula</i>	Bétulacées	Bouleaux	24	AS	T	1	5
<i>Fraxinus</i>	Oléacées	Frênes	23*25	AS	T	2	3
<i>Alnus</i>	Bétulacées	Aulnes	24	AS	B	2	4
<i>Cupressus</i>	Cupressacées	Cyprès	26 à 30	AS	T	1	5
<i>Corylus avellana L.</i>	Bétulacées	Noisetier	25	AS	T	2	3
<i>Pinus</i>	Pinacées	Pins	50	AS	T	3	0

⁽¹⁾ Diamètre en moyenne, sauf pour les pollens longiaxe pour lesquels les diamètres en vue polaire et en vue méridienne sont fournis (séparés par “*”).

⁽²⁾ AS = anémophile strict, mixte = anémophile et entomophile.

⁽³⁾ A = moyenne, B = bonne, T = très bonne.

⁽⁴⁾ 1 = fort, 2 = moyen, 3 = rare, 4 = exceptionnel [33].

⁽⁵⁾ Capacité à induire une réaction allergique (varie de 0 = nul à 5 = très fort) [34].

2.5 | Analyse statistique

2.5.1 | Principe

La méthode utilisée est une analyse de séries temporelles. Elle consiste à étudier l'association entre les variations temporelles d'un nombre d'événements de santé avec les variations temporelles du niveau d'indicateurs environnementaux sur la même période et pour le même pas de temps [35-37]. Cette approche a été largement utilisée dans le domaine de la pollution atmosphérique et ses effets sur la santé. On peut citer en France l'étude Erpurs [38] et le Programme de surveillance air et santé [22-23,39] et en Europe l'étude Apeha [40-41].

Les études épidémiologiques temporelles reposent sur des données agrégées par unité de temps, tant pour la mesure de l'exposition que pour la mesure de l'état de santé. L'indicateur d'exposition caractérise l'exposition de la population dans son ensemble. L'indicateur de santé caractérise un groupe de personnes, la population d'une zone urbaine, par exemple.

Dans notre étude, l'indicateur d'exposition aux pollens est agrégé et reflète l'exposition journalière de la population de l'agglomération clermontoise, dans son ensemble, au contenu pollinique de l'air ambiant. L'indicateur sanitaire est également agrégé et représente le nombre journalier de cas de RCA dans la population étudiée.

Lorsqu'il s'agit de modéliser des phénomènes naturels, le recours à la loi normale s'impose dans de nombreuses situations. Certains phénomènes observés restent cependant difficilement modélisables par cette loi. C'est le cas, par exemple, des données binaires reflétant la présence ou non d'une maladie dans une population, ou encore, du décompte d'événements rares.

Dans les études épidémiologiques, les principales questions scientifiques sont souvent formulées en termes de modèles de régression visant à étudier l'influence de certaines variables explicatives sur une variable à expliquer.

Les modèles de régression pour données non gaussiennes (ne suivant pas une loi normale) ont été étudiés pendant de nombreuses années. Ce n'est qu'en 1972 que Nelder et Wedderburn [42] ont unifié ce type de modèles dans un cadre plus général, celui des modèles linéaires généralisés (GLM). Ces derniers regroupent dans un même cadre synthétique des modèles de régression pour réponses discrètes et continues permettant de faciliter leur analyse par des méthodes communes, qu'il s'agisse de régression linéaire classique pour données continues, de régression logistique pour données binaires ou de régression de Poisson pour données de comptage.

Une hypothèse de base des GLM [43] qui permet l'établissement de résultats asymptotiques est l'indépendance des observations. Cette hypothèse est très restrictive dans les séries temporelles où les observations, successives dans le temps, sont souvent corrélées entre elles (autocorrélation de la série). Le contrôle de cette autocorrélation est nécessaire pour effectuer des inférences statistiques correctes sur les paramètres d'intérêt. Comme elle est le plus souvent le résultat de facteurs externes influençant le phénomène étudié, le contrôle de ces facteurs permet généralement de la réduire considérablement.

Les GLM partagent un certain nombre de caractéristiques, dont la linéarité. En effet, les variables explicatives interviennent linéairement dans le prédicteur. En général, la forme de la relation entre la variable à expliquer et les variables explicatives est fixée *a priori* de façon paramétrique. L'espérance $\mu = E[Y]$ est liée par l'intermédiaire de la fonction de lien g à une combinaison linéaire (le prédicteur) des variables explicatives, x_1, \dots, x_p , représentant les facteurs de confusion et de la variable explicative d'intérêt, x_{p+1} , qui représente dans notre étude l'indicateur d'exposition au pollen :

$$E(Y_t) = g(\mu_t) = \beta_0 + \beta_1 x_{1t} + \dots + \beta_p x_{pt} + \beta_{p+1} x_{(p+1)t} \quad (1)$$

Y est la variable à expliquer et représente l'indicateur sanitaire. Sa distribution est supposée appartenir à la famille exponentielle. Les β_j , $j = 0, \dots, p + 1$ sont des paramètres à estimer.

Hastie et Tibshirani [44-45] ont proposé une extension non paramétrique des GLM. Il s'agit des modèles additifs généralisés (GAM) qui diffèrent des GLM par le fait que la forme de la réponse à chaque variable explicative dépend directement des données, par l'intermédiaire d'une fonction non paramétrique, au lieu de dépendre d'un modèle

a priori. La flexibilité des GAM est particulièrement intéressante dans notre étude du fait de la variété des formes de réponses pouvant exister entre l'indicateur sanitaire d'une part, l'indicateur d'exposition et les facteurs de confusion, d'autre part.

Dans un GAM, les termes linéaires sont donc remplacés par des fonctions non paramétriques de lissage S_j décrivant la relation entre une fonction de la moyenne de la variable à expliquer, $g(\mu)$, et la j -ième variable explicative x_j :

$$g(\mu_t) = \beta_0 + S_1(x_{1t}) + \dots + S_p(x_{pt}) + S_{p+1}(x_{(p+1)t}) \quad (2)$$

Les GAM permettent, en particulier, de tester statistiquement si la relation entre l'indicateur sanitaire et la variable explicative d'intérêt, x_{p+1} , est significativement différente d'une relation linéaire et de visualiser graphiquement la forme de cette relation. Lorsque celle-ci est linéaire, le modèle (2) peut être écrit :

$$g(\mu_t) = \beta_0 + S_1(x_{1t}) + \dots + S_p(x_{pt}) + \beta x_{(p+1)t} \quad (3)$$

Ce modèle, tel qu'implémenté sous le logiciel Splus [46], peut cependant surestimer l'effet de la variable explicative d'intérêt (l'exposition au pollen, x_{p+1}) et sous-estimer l'incertitude (la variance) de cette variable [47-48].

Une alternative consiste à utiliser un GLM pénalisé, *i.e.*, représenter les S_j par des fonctions de lissage par régression spline cubique pénalisée [49]. Dans ce cas, les fonctions S_j , $j = 1, \dots, p$ sont remplacées par un ensemble de fonctions de base splines cubiques. Chacune de ces fonctions est associée à un terme de pénalité qui assure par l'intermédiaire d'un paramètre de lissage un certain degré de courbure dans l'estimation des fonctions S_j . Ce paramètre de lissage représente l'importance relative de la contrainte de courbure par rapport au critère d'adéquation aux données. Des valeurs élevées du paramètre de lissage donnent plus de poids au terme de pénalité et produisent des courbes lisses, tandis que des valeurs faibles produisent des courbes bruitées. C'est ce dernier modèle qui a été utilisé pour estimer les risques relatifs de RCA associés à l'exposition aux pollens.

Une présentation complète des GLM est donnée dans l'ouvrage de McCullagh et Nelder [43]. Fahrmeir et Tutz [50] étendent cette présentation à l'analyse de données corrélées. Le lecteur peut se référer à l'ouvrage de Hastie et Tibshirani [45] pour un exposé détaillé des modèles GAM et aux travaux de Wood [49,51] pour les GLM avec des fonctions de lissage par régression spline pénalisée.

2.5.2 | Modélisation de la relation concentration pollinique-risque de RCA

Dans cette étude, l'indicateur sanitaire correspond à des comptes journaliers de cas de RCA dans la population de l'agglomération clermontoise. Ce type de données, qui prend des valeurs entières positives, est classiquement modélisé sous l'hypothèse d'une distribution de Poisson de loi de probabilité :

$$Pr(Y_t = k) = \frac{e^{-\lambda_t} \lambda_t^k}{k!} \quad (4)$$

où λ_t est le nombre attendu de cas de RCA au jour t et $k = 0, 1, 2, \dots$

Les comptes journaliers de RCA peuvent être influencés par différents facteurs exogènes tels que les variations saisonnières, les conditions météorologiques, la pollution atmosphérique, le contenu pollinique de l'air, etc. Le nombre attendu de délivrances de médicaments peut alors être exprimé par :

$$\log(\lambda_t) = \beta_0 + S_1(x_{1t}) + \dots + S_p(x_{pt}) + \beta x_{(p+1)t} \quad (5)$$

où β décrit l'augmentation du logarithme du risque relatif de RCA par unité d'accroissement de la concentration pollinique aérienne. Les fonctions S_j sont des fonctions de lissage par régression spline cubique pénalisée associées aux différents facteurs de confusion étudiés (tendance, température, humidité relative, précipitations, pollution atmosphérique).

Les équations (4) et (5) sont les parties respectivement aléatoire et systématique du modèle (3) avec comme distribution, la distribution de Poisson, et comme fonction de lien, la fonction logarithmique. Dans ce cas (distribution de Poisson), la variance est égale à la moyenne :

$$\text{var}(Y_t) = \phi E(Y_t) = \phi \lambda_t, \quad \text{avec } \phi = 1 \quad (6)$$

et le modèle (4-6) est un modèle de régression de Poisson avec fonctions de lissage par régression spline pénalisée.

L'étude de la relation à court terme entre la concentration pollinique dans l'air ambiant et le nombre journalier de RCA présente certaines difficultés liées principalement au contrôle des facteurs de confusion. En effet, ces séries journalières présentent souvent des tendances à long terme, des variations saisonnières, des variations hebdomadaires, etc. D'autres facteurs interviennent à plus court terme comme facteurs de confusion, notamment la température, l'humidité relative, les précipitations ou la pollution atmosphérique. Ces facteurs temporels et environnementaux peuvent interférer dans la relation entre les variations journalières du nombre de grains de pollens et celles de RCA et doivent donc être pris en compte dans l'analyse. Il s'agit donc de construire des modèles qui

permettent d'estimer le risque de RCA lié à l'exposition journalière aux pollens indépendamment de ces facteurs de confusion.

Ainsi, le modèle final comprenait une fonction spline cubique de la tendance et des variables binaires pour les jours de semaine, les jours fériés et les vacances scolaires. Il incluait également des fonctions splines cubiques de la température maximale journalière, de l'humidité relative minimale journalière et des précipitations (moyenne journalière). En ce qui concerne l'indicateur de pollution atmosphérique, une fonction spline cubique de l'ozone (moyenne journalière) a été retenue sur la base du critère d'Akaike [52], les autres polluants ne contribuant pas de façon significative dans le modèle.

Ces variables ont été introduites dans le modèle avec des retards (entre la date de l'exposition et la date du compte de RCA) variant de 0 à 3 jours et cumulés sur plusieurs jours 0-1 (i.e. moyenne de la concentration de pollens observée à j_0 et $j-1$), 0-2 et 0-3 jours. Le critère d'Akaike a permis de faire le choix du retard le plus pertinent et de décider de la pertinence de conserver ou non une variable dans le modèle.

La série journalière du nombre de cas de RCA présentait souvent une surdispersion et une autocorrélation liées principalement à des facteurs extérieurs telles les variations saisonnières. La prise en compte de ces facteurs permet généralement de stationnariser la série et de réduire la surdispersion et l'autocorrélation.

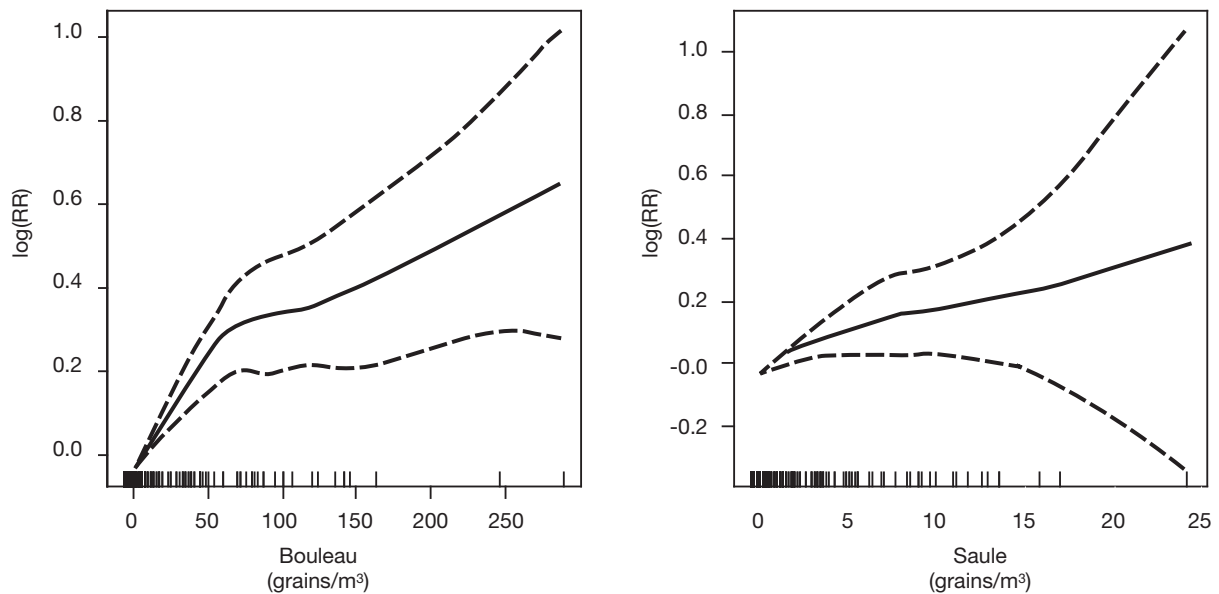
La surdispersion résiduelle a été prise en compte en adoptant un modèle de régression de Poisson surdispersé de variance supérieure à la moyenne ($\phi > 1$). L'analyse des résidus (fonction d'autocorrélation partielles) a permis de vérifier un sur ou sous-ajustement du modèle et la présence éventuelle d'autocorrélation résiduelles. Celles-ci peuvent être prises en compte en introduisant dans le modèle des termes autorégressifs dont l'ordre est choisi sur l'examen de la fonction d'autocorrélation partielle des résidus.

Le logiciel Splus [53] a été utilisé dans un premier temps pour explorer les données. Le modèle final a été estimé en utilisant la procédure GAM implémentée dans le programme MGCV du logiciel R [54]. L'analyse a été réalisée en considérant la population d'étude dans son ensemble puis par classe d'âge (5-14, 15-44, 45-64 et 65 ans et plus).

La forme de la relation observée entre les variations journalières de concentration pollinique et le nombre de cas de RCA était le plus souvent de type linéaire sans seuil (figure 2, droite). Dans ce cas, les risques relatifs ont été estimés en considérant l'ensemble de la courbe exposition-risque.

Pour certaines relations néanmoins, les risques relatifs augmentaient avec les concentrations de pollens mais présentaient un infléchissement à partir d'une certaine valeur des concentrations de pollen (figure 2, gauche). Dans ce cas, la relation exposition-risque a été approchée par une relation linéaire par morceaux (figure 2, gauche). L'ensemble des modèles retenus figurent en annexe 1.

Figure 2 - Exemples de courbe entre l'exposition aux pollens et le risque de RCA
(à gauche, 15-44 ans, à droite, 45-64 ans)



3 Résultats

3.1 | Analyse descriptive

3.1.1 | Caractéristiques de la zone d'étude

L'agglomération clermontoise s'étend sur une superficie de plus de 18 470 km². En 1999, elle regroupait 260 761 personnes soit 43 % de la population du

Puy-de-Dôme (tableau 3). Les 15-64 ans concernaient près des trois-quarts de la population (tableau 3).

Tableau 3 - Caractéristiques démographiques de la population d'étude

Communes	N	Pourcentages				
		0-4 ans	5-14 ans	15-44 ans	45-64 ans	65 ans
63014 Aubière	9 915	2,8	10,0	49,8	21,8	15,6
63019 Aulnat	4 486	4,6	13,4	44,6	25,3	12,1
63032 Beaumont	10 741	3,9	12,1	43,0	25,3	15,7
63042 Blanzat	3 916	4,4	12,7	38,8	31,4	12,7
63063 Cébazat	7 799	3,5	11,0	36,3	30,8	18,4
63069 Cendre (Le)	4 867	3,5	12,2	39,7	30,1	14,5
63070 Ceyrat	5 596	3,2	12,5	37,3	30,3	16,7
63075 Chamalières	18 128	3,7	8,6	40,6	24,5	22,6
63099 Châteaugay	2 964	4,8	11,6	40,8	30,5	12,3
63113 Clermont-Ferrand	137 154	4,3	9,3	50,3	21,3	14,8
63124 Cournon-d'Auvergne	18 860	4,4	12,4	40,8	30,1	12,3
63141 Durtol	2 027	4,0	11,9	37,2	30,5	16,4
63164 Gerzat	9 069	4,8	13,5	42,5	28,2	11,0
63193 Lempdes	8 399	4,2	12,3	43,6	27,8	12,1
63254 Nohanent	1 796	3,3	13,2	38,6	31,1	13,8
63272 Pérignat-lès-Sarliève	2 219	4,8	15,2	38,8	25,5	15,7
63307 Romagnat	8 173	4,2	12,5	39,8	28,8	14,7
63308 Royat	4 652	4,1	10,2	40,8	26,0	18,9
Toutes	260 761	4,2	10,4	46,1	24,3	15,0

Source : Insee, 1999

3.1.2 | Indicateur sanitaire

L'évolution temporelle du nombre de cas de RCA est représentée graphiquement dans la figure 3. Sur l'ensemble de la période d'étude, en moyenne, 26 cas de RCA (tous âges confondus) ont été observés par jour (tableau 4). Ce nombre variait entre 3 (5-14 ans) et 12 (15-44 ans) cas par jour selon les classes d'âge.

Près de 50 % des cas de RCA sont survenus entre mi-avril et mi-mai chaque année. Sur cette période, le nombre journalier de cas de RCA tous âge était en moyenne de 52, variant entre 6 (65 ans) et 26 (15-44 ans) selon les classes d'âge.

3.1.3 | Indicateur d'exposition aux pollens

Dans la figure 3 sont présentées les périodes de pollinisations de 2000 et 2001 à Clermont-Ferrand (voir également l'annexe 1). La concentration moyenne de grains de pollens était variable d'un pollen à l'autre

(tableau 5) avec une moyenne journalière d'au moins 5 grains/m³ pour le Plantain, le Platane et le Saule et d'au plus 61 grains/m³ pour les Graminées (75 % des jours sont inférieurs à 59 grains/m³).

Figure 3 - Nombre journalier de cas de RCA (tous âges) et périodes de pollinisation, Clermont-Ferrand, 2000-2001

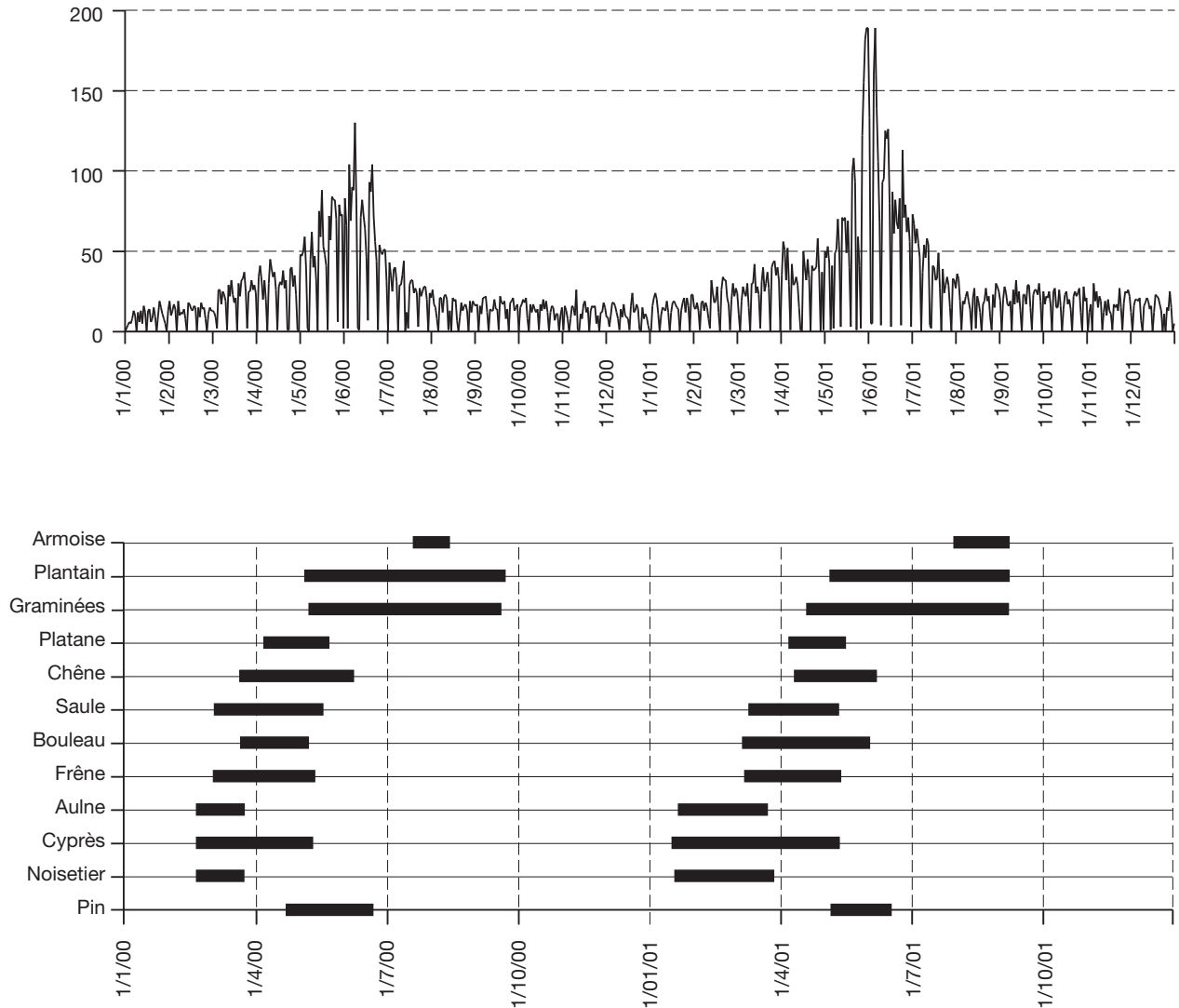


Tableau 4 - Distribution du nombre journalier de cas de RCA par classe d'âge, Clermont-Ferrand, 2000-2001

Classes d'âge (ans)	Période étude (jours)	Moyenne (écart-type)	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^e quartile	Maximum
Tous âges	731	25,6 (27,0)	11	19	31	189
5-14	731	3,2 (5,5)	0	1	4	57
15-44	731	11,5 (14,9)	3	7	13	123
45-64	731	7,0 (5,8)	3	6	10	36
65 ans	731	3,9 (3,2)	1	3	6	20

Tableau 5 - Distribution du nombre journalier de grains de pollens par m³ sur la saison pollinique de chaque pollen, Clermont-Ferrand, 2000-2001

Pollen	Période de pollinisation (jours)	Moyenne (écart-type)	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^e quartile	Maximum
Armoise	68	7 (7,6)	2	4	9	28
Plantain	219	5 (4,1)	2	4	7	21
Graminées	282	61 (107,8)	4	12	59	662
Platane	67	5 (6,2)	1	2	6	31
Chêne	125	37 (71,4)	2	8	37	437
Saule	107	5 (4,8)	2	3	6	25
Bouleau	132	35 (50,2)	2	12	47	284
Frêne	126	27 (36,1)	4	12	32	187
Aulne	84	20 (33,0)	2	8	21	179
Cupressacées	270	16 (30,2)	2	4	15	277
Noisetier	95	21 (35,9)	2	8	17	222
Pin	201	25 (66,4)	1	3	14	558

3.1.4 | Facteurs de confusion

La distribution des facteurs météorologiques étudiés est présentée dans le tableau 6. La température maximale moyenne était de 17,2 °C, l'humidité relative minimale était en moyenne de 49,4 % et les précipitations moyennes étaient de 15,3 mm sur la période 2000-2001. Les variations journalières des variables météorologiques sont représentées dans la figure 4. Concernant les indicateurs

de pollution atmosphérique, les concentrations moyennes journalières variaient entre 4,4 µg/m³ pour le dioxyde de soufre et 50,2 µg/m³ pour l'ozone. On notera que les niveaux d'ozone sont les plus élevés entre avril et septembre, c'est-à-dire pendant la plus grande partie de la saison pollinique (tableau 7 et figure 5).

Tableau 6 - Distribution journalière des facteurs météorologiques, Clermont-Ferrand, 2000-2001

	Durée (jours)	Moyenne (écart-type)	Minimum	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^e quartile	Maximum
Température maximale (°C)	731	17,2 (8,0)	-5	12	17	23	36
Humidité minimale (%)	731	49,4 (14,1)	11	40	49	57	93
Précipitation (mm)	731	15,3 (47,7)	0	0	0,1	6	514

Figure 4 - Variations temporelles des facteurs météorologiques, Clermont-Ferrand, 2000-2001

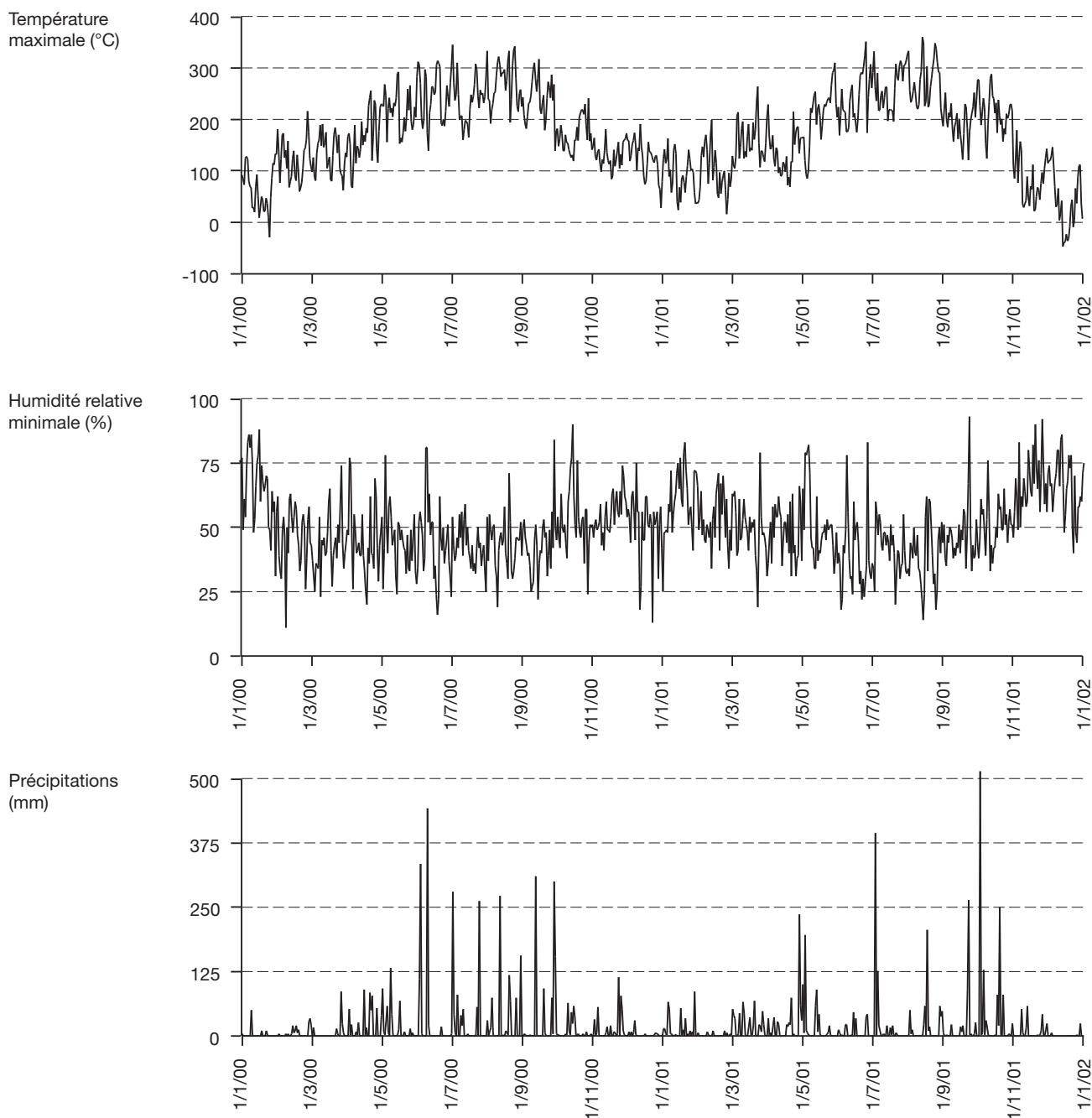
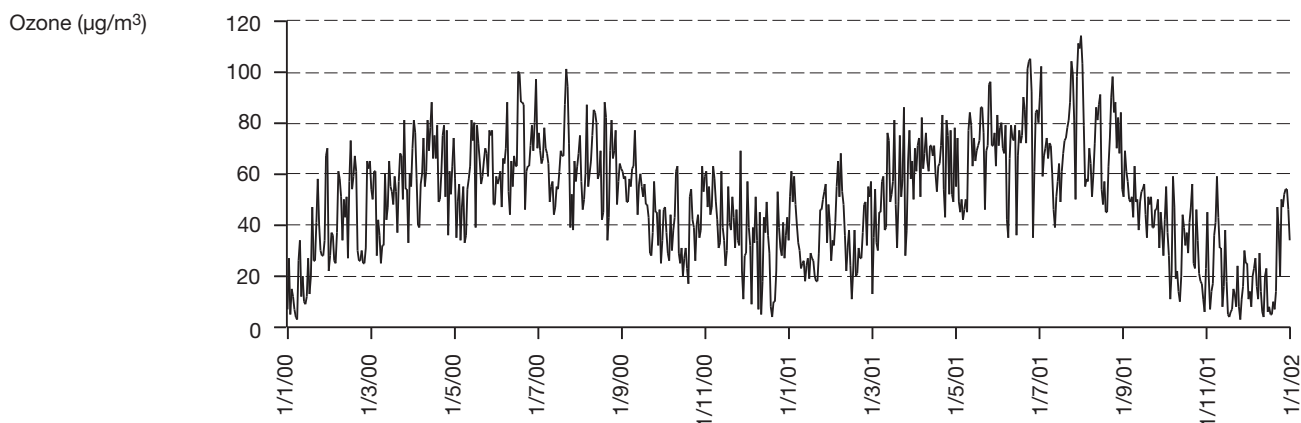


Tableau 7 - Distribution journalière en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ des indicateurs de pollution atmosphérique, Clermont-Ferrand, 2000-2001

	Durée (jours)	Moyenne (écart-type)	Minimum	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^e quartile	Maximum
Dioxyde de soufre	731	4,4 (4,4)	0	2	3	6	30
Particules	731	19,0 (8,1)	5	13	17	23	59
Fumées noires	731	9,9 (10,2)	0	4	6	11	79
Dioxyde d'azote	731	30,9 (14,7)	4	21	29	39	96
Ozone	731	50,2 (22,4)	3	34	51	66	114

Figure 5 - Variations temporelles des concentrations d'ozone, Clermont-Ferrand, 2000-2001



3.2 | Effets à court terme du contenu pollinique de l'air sur le risque de RCA

L'association à court terme entre l'exposition aux pollens et le risque de RCA est présentée sous forme de risque relatif pour un accroissement interquartile des niveaux de pollens (tableaux 8 et 9 et figures 6 et 7). Par exemple, quand la concentration pollinique aérienne de Frêne augmentait de 28 grains/m³, le nombre de cas de RCA (tous âges confondus) augmentait de 22 % (RR = 1,22 [1,13-1,31]). Les périodes de latence observées entre l'exposition aux pollens et les RCA variaient le plus souvent entre 0 et 3 jours.

Sur l'ensemble de la population étudiée, les relations exposition-risque étaient positives (RR supérieurs à 1) pour tous les pollens sauf les pollens d'Aulne et de Pin (pour ce dernier, ce résultat était attendu). L'association était statistiquement significative pour les Graminées, le Chêne, le Bouleau, le Frêne et le Cyprès : le risque relatif variait entre 1,03 (Cyprès) et 1,22 (Bouleau et Frêne).

Chez les 5-14 ans, le risque relatif de RCA était supérieur à 1 pour tous les pollens d'arbres allergisants (Bouleau, Cyprès, Chêne, Platane, Frêne, Saule, Aulne, Noisetier) et variait entre 1,01 (Noisetier) et 1,30 (Frêne) (tableau 9 et figure 7). Il n'était cependant statistiquement significatif que pour le Bouleau, le Chêne et le Frêne. Pour les herbacées, le risque relatif variait entre 1,08 (Armoise) et 1,23 (Plantain) et n'était statistiquement significatif que pour les Graminées et le Plantain.

Chez les 15-44 ans, le risque relatif était positif pour tous les pollens d'arbres allergisants, excepté l'Aulne, et variait entre 1,03 (Cyprès et Noisetier) et 1,40 (Frêne). Il était statistiquement significatif pour le Bouleau, le Cyprès, le Chêne, le Frêne et le Saule. Pour les herbacées, le risque relatif n'était positif que pour les Graminées et l'Armoise mais restait statistiquement non significatif.

Chez les 45-64 ans, le risque relatif était positif pour tous les pollens d'arbres allergisants sauf le Noisetier et variait entre 1,03 (Cyprès) et 1,27 (Platane). Il était statistiquement significatif pour tous sauf l'Aulne. Pour les herbacées, le risque relatif était positif mais statistiquement non significatif.

Concernant les 65 ans et plus, le risque relatif était positif pour tous les pollens d'arbres allergisants variant entre 1,01 (Platane) et 1,14 (Aulne). Il était statistiquement significatif pour le Bouleau, le Cyprès, le Chêne, l'Aulne et le Noisetier. Pour les herbacées, le risque relatif n'était positif et statistiquement significatif que pour les Graminées (1,09) et le Plantain (1,13).

En ce qui concerne le Pin, le risque relatif variait entre 0,98 (45-64 ans) et 1,02 (5-14 ans et 65 ans et plus) mais n'était jamais statistiquement significatif.

Tableau 8 et figure 6 - Risques relatifs de RCA (tous âges) estimés pour un accroissement interquartile du nombre de grains de pollen, Clermont-Ferrand, 2000-2001

	Intervalle interquartile	Tous âges		
		Retard	RR	[IC 95 %]
Armoise	7	0-1 j	1,02	[0,95-1,09]
Plantain	5	0 j	1,01	[0,97-1,05]
Graminées	55	0-1 j	1,04	[1,00-1,08] ^a
Platane	5	0-1 j	1,05	[0,96-1,16]
Chêne	35	0-1 j	1,11	[1,05-1,16] ^a
Saule	4	0-1 j	1,03	[0,99-1,07]
Bouleau	45	0-1 j	1,22	[1,11-1,35] ^a
Frêne	28	0-1 j	1,22	[1,13-1,31] ^a
Aulne	19	0-1 j	0,99	[0,96-1,02]
Cyprès	13	0-1 j	1,03	[1,00-1,05] ^a
Noisetier	15	0-1 j	1,02	[0,99-1,06]
Pin	13	0-1 j	1,00	[0,99-1,02]

^a $p < 0,05$

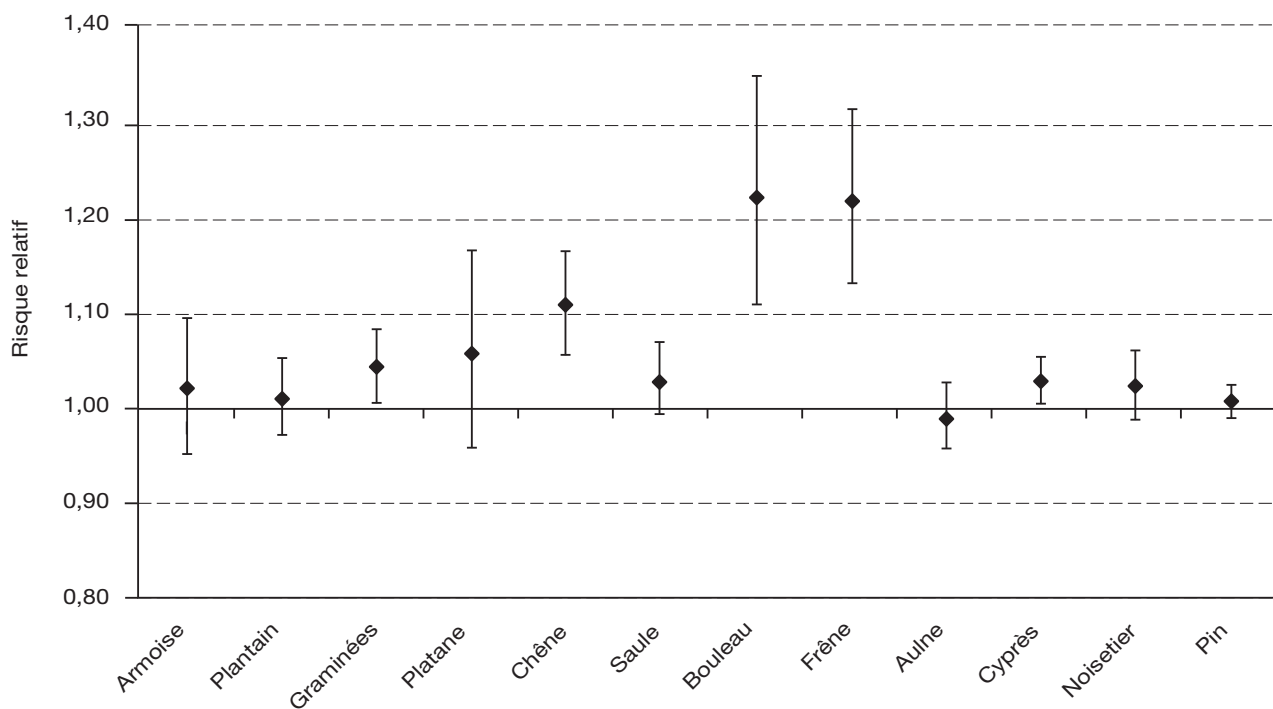


Tableau 9 - Risques relatifs de RCA par classe d'âge observés pour un accroissement interquartile du nombre de grains de pollen

	Intervalle interquartile	5-14 ans			15-44 ans			45-64 ans			65 ans		
		Retard	RR	[IC 95 %]	Retard	RR	[IC 95 %]	Retard	RR	[IC 95 %]	Retard	RR	[IC 95 %]
Armoise	7	0 j	1,08	[0,91-1,29]	1 j	1,05	[0,94-1,16]	0 j	1,08	[0,97-1,21]	0-1 j	0,96	[0,83-1,11]
Plantain	5	2 j	1,23	[1,09-1,38]	0-1 j	0,96	[0,89-1,03]	0 j	1,07	[0,98-1,16]	0 j	1,13	[1,02-1,24]
Graminées	55	2-3 j	1,11	[1,04-1,19]	1-2 j	1,05	[0,99-1,11]	0 j	1,01	[0,97-1,05]	0-1 j	1,09	[1,04-1,14]
Platane	5	0 j	1,03	[0,93-1,13]	0 j	1,04	[0,98-1,11]	0 j	1,27	[1,10-1,46]	1 j	1,01	[0,93-1,10]
Chêne	35	1-2 j	1,20	[1,02-1,41]	1-2 j	1,31	[1,13-1,53]	0 j	1,13	[1,06-1,21]	0-1 j	1,05	[1,01-1,10]
Saule	4	2 j	1,07	[0,96-1,19]	0-1 j	1,07	[1,01-1,13]	0-1 j	1,07	[1,01-1,13]	0-1 j	1,05	[0,97-1,14]
Bouleau	45	0 j	1,23	[1,07-1,43]	0 j	1,31	[1,19-1,44]	2 j	1,16	[1,05-1,28]	1 j	1,09	[1,00-1,19]
Frêne	28	0-1 j	1,30	[1,07-1,58]	0-1 j	1,40	[1,25-1,56]	0 j	1,18	[1,08-1,30]	0-1 j	1,07	[0,99-1,15]
Aulne	19	1 j	1,12	[0,96-1,30]	0-1 j	1,00	[0,95-1,06]	0 j	1,06	[0,97-1,16]	0 j	1,14	[1,02-1,27]
Cyprès	13	0-1 j	1,02	[0,96-1,09]	0 j	1,03	[1,01-1,05]	0-1 j	1,03	[1,00-1,07]	0-1 j	1,10	[1,02-1,18]
Noisetier	15	0 j	1,01	[0,94-1,10]	0-1 j	1,03	[0,97-1,09]	0-1 j	1,00	[0,97-1,04]	0-1 j	1,08	[1,00-1,15]
Pin	13	0-1 j	1,02	[0,99-1,05]	0-1 j	1,00	[0,98-1,03]	0-1 j	0,98	[0,95-1,01]	0-1 j	1,02	[0,99-1,06]

Modèle incluant : tendance et saisonnalité, jours de semaine, jours fériés, vacances scolaires, température maximale, humidité relative minimale, précipitations (moyenne journalière) et ozone (moyenne journalière) au retard 1 jour. 0-1 j = moyenne de l'exposition du jour même et de la veille, 1-2 j = moyenne de l'exposition de la veille et de l'avant-veille.

En résumé, les associations étaient en règle générale positives pour tous les pollens allergisants étudiés. Néanmoins, elles n'étaient statistiquement significatives de

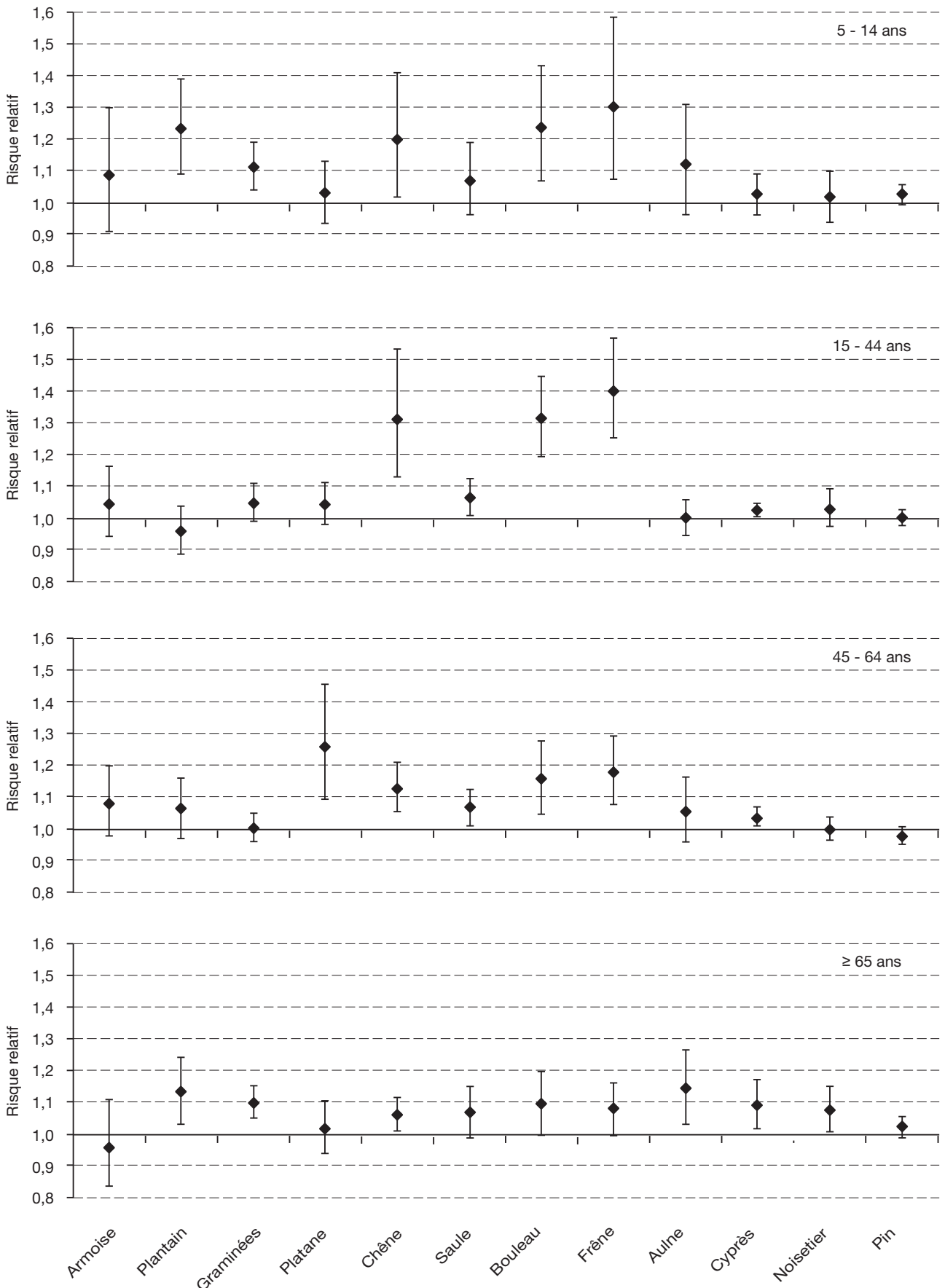
façon constante que pour le Chêne, le Bouleau, le Frêne et le Cyprès, et dans une moindre mesure, pour les Graminées (tableau 10).

Tableau 10 - Tableau récapitulatif des risques de RCA estimés

Pollen	Tous âges	5-14 ans	15-44 ans	45-64 ans	65 ans
Armoise	+	+	+	+	-
Plantain	+	++	-	+	++
Graminées	++	++	+	+	++
Platane	+	+	+	++	+
Chêne	++	++	++	++	++
Saule	+	+	++	++	+
Bouleau	++	++	++	++	++
Frêne	++	++	++	++	+
Aulne	-	+	-	+	++
Cyprès	++	+	++	++	++
Noisetier	+	+	+	-	++
Pin	-	+	-	-	+

“+ +” association positive et significative “+” association positive non significative.
 “-” pas d'association.

Figure 7 - Risques relatifs de RCA estimés pour un accroissement interquartile du nombre de grains de pollen par classe d'âge

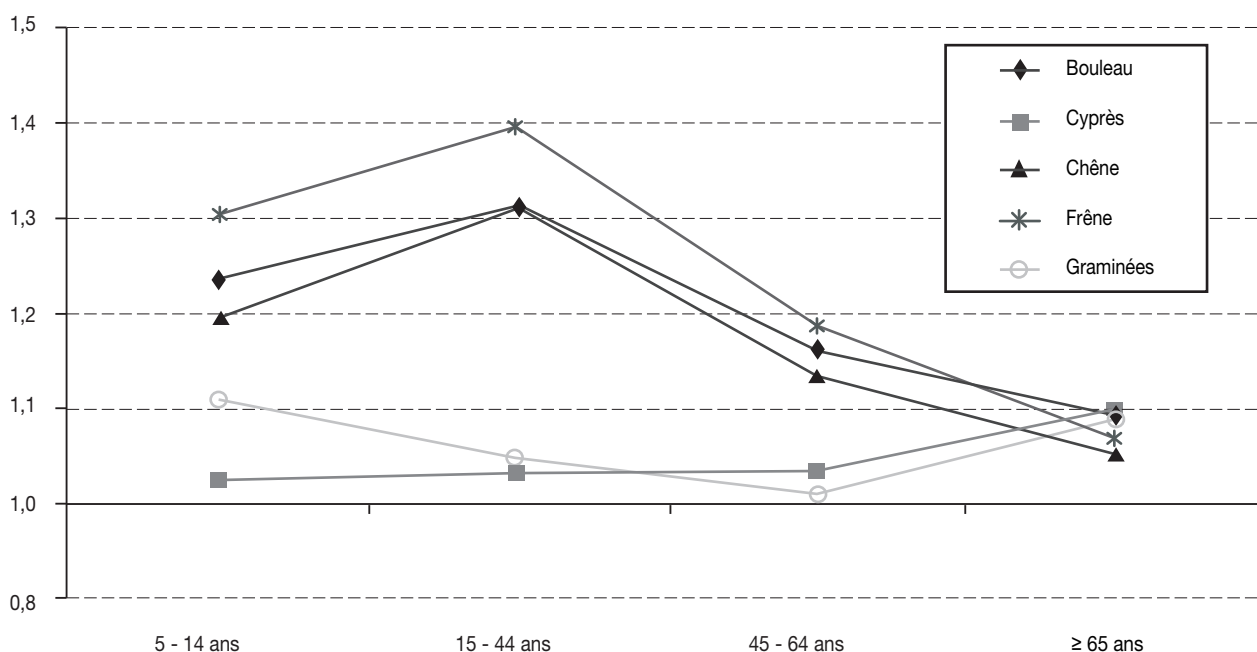


Pour les pollens de Chêne, Bouleau, Frêne, Cyprès et Graminées, la distribution des risques relatifs par classe d'âge montre trois profils différents :

- pour une exposition aux pollens de Chêne, de Bouleau et de Frêne, le risque de RCA était maximum pour la classe d'âge des 15-44 ans, avec des risques relatifs supérieurs à 1,30 pour une augmentation de la concentration aérienne de pollens variant entre 28 (Frêne) et 45 (Bouleau) grains par m³ ;

- pour une exposition au pollen de Cyprès, le risque de RCA augmentait avec les classes d'âge pour atteindre son maximum chez les plus âgés (RR = 1,10 pour une augmentation de la concentration pollinique de 13 grains par m³) ;
- pour une exposition au pollen de Graminées, le risque relatif était plus élevé chez les plus jeunes (5-14 ans) et les plus âgés (65 ans et plus), avec un risque relatif de l'ordre de 1,10 pour une augmentation de 55 grains par m³ de la concentration pollinique.

Figure 8 - Risques relatifs de RCA pour les différentes classes d'âge parmi les pollens les plus significatifs



4 Discussion

4.1 | Résumé des résultats

Cette étude de faisabilité, réalisée à Clermont-Ferrand sur deux saisons polliniques, a permis de quantifier la relation exposition-risque pour 11 pollens en utilisant les analyses de séries temporelles. En considérant l'ensemble de la population d'étude, les associations étaient positives pour tous les pollens allergisants étudiés sauf l'Aulne,

mais elles n'étaient significatives que pour le Chêne, le Bouleau, le Frêne, le Cyprès et les Graminées. Pour une augmentation de la concentration pollinique correspondant à un intervalle interquartile de la distribution observée, les risques relatifs étaient compris entre 1,03 et 1,22.

4.2 | Évaluation de la validité des résultats

4.2.1 | Discussion sur la méthode

4.2.1.1 | Population étudiée

La population étudiée a été recrutée dans 18 communes entourant Clermont-Ferrand à partir des renseignements (adresse de l'affilié) contenus dans la base Erasme régionale de la CnamTS. Elle a donc été sélectionnée de deux façons : i) sélection d'une population urbaine et ii) sélection due au taux de couverture incomplet de la CnamTS (taux supérieur à 80 % de la population générale en milieu urbain dans le Puy-de-Dôme, source : CnamTS et au taux de codage incomplet des médicaments remboursés.

Si la population urbaine ne peut être considérée comme représentative de la population générale (elle en représente néanmoins près de 80 %), ce choix est obligatoire pour l'instant puisqu'il n'existe des capteurs de pollens que dans des villes. Par ailleurs, la population rurale présente probablement une exposition et un risque d'allergie différents de la population urbaine. La sélection faite dans notre étude pour des raisons pratiques a donc permis une meilleure homogénéité de la population étudiée

4.2.1.2 | Indicateur sanitaire

Choix de construire un indicateur de santé spécifique

À partir des informations fournies par la base Erasme de la CnamTS, la construction de l'indicateur sanitaire a été basée *a priori* sur des critères très stricts : exclusion des enfants de moins de 5 ans chez qui le diagnostic de pollinose est peu fréquent et peu fiable ; définition d'un cas basée sur une association de médicaments prescrits de

concernant l'exposition d'une part, l'accès aux soins, et donc le diagnostic d'allergie et son traitement, d'autre part. Les conséquences de la sélection induite par la couverture incomplète de la CnamTS et le taux de codage des médicaments remboursés est difficile à évaluer mais probablement sans effets sur l'analyse. En effet, le taux de codage mensuel a varié entre 80 % et 96,3 % durant la période d'études et était stable entre 88 % et 96 % depuis avril 2000.

À l'avenir, cependant, la couverture de la population et les données devraient être complètes. En effet, la CnamTS devrait bientôt disposer de l'ensemble des données produites par les régimes particuliers de la Sécurité sociale grâce à la mise en place du Sniiram (Système national informatique interrégime de l'assurance maladie). Par ailleurs, le taux de codage des médicaments devrait rester stable, proche de 100 %.

façon spécifique pour une rhinite et/ou une conjonctivite allergiques et délivrés un jour donné en pharmacie.

Cette méthode de construction de l'indicateur présente l'avantage de permettre son utilisation en épidémiologie parce qu'il compte un nombre d'individus souffrant d'une RCA et pas seulement un nombre de prescriptions de tel ou tel médicament.

L'inconvénient est de diminuer le nombre d'événements journaliers (cas de RCA) et donc la puissance de l'étude. La prévalence estimée de RCA traitée était de 2,5 % avec l'indicateur sanitaire de l'étude pour une prévalence des symptômes de la rhinite saisonnière (principalement pollinique) estimée entre 11 et 27 % en population générale, selon les régions françaises étudiées [2-3]. Des analyses de sensibilité seraient intéressantes à réaliser afin de mieux définir les associations médicamenteuses pertinentes et augmenter ainsi la puissance de l'étude.

La spécificité de cet indicateur n'était cependant pas parfaite, les associations médicamenteuses utilisées peuvent être prescrites pour des rhinites non allergiques, ou peuvent correspondre à des renouvellements de traitement et non à des épisodes aigus.

Sélection de la population malade

L'utilisation des données de médicaments fournies par l'assurance maladie n'identifie que les sujets qui consultent le médecin pour leur pathologie et qui vont acheter leurs médicaments. Les individus pour qui la gêne n'est pas suffisante pour induire un recours aux soins ne sont pas identifiés, ainsi que les allergiques qui disposent de médicaments anti-allergiques et les utilisent "à la demande". La date de délivrance ne correspond alors pas à la date de début des symptômes.

Biais de classement

Par ailleurs, l'utilisation de l'indicateur sanitaire est basée sur trois hypothèses : le médecin a porté le diagnostic de rhinite ou de conjonctivite allergique et a prescrit un traitement, les patients vont chercher leurs médicaments "dans la foulée" et enfin, le comportement des patients vis-à-vis de leur maladie est toujours le même : apparition des symptômes, consultation, prise d'un traitement.

4.2.1.3 | Données d'exposition

Qualité des données d'exposition

Dans notre étude, la relation exposition-risque a été étudiée pollen par pollen, en utilisant les comptes journaliers fournis par le capteur RNSA de Clermont-Ferrand sur l'ensemble de la saison pollinique. Le RNSA est le seul organisme à fournir des données polliniques journalières grâce aux capteurs volumétriques utilisés. Par ailleurs, la standardisation de la méthode de recueil, la formation des analystes et les contrôles de qualité mis en place permettent de dire que les données sont de qualité [32].

Un premier type d'erreur concerne le classement en statut malade/non malade. En effet, en début de saison pollinique, saison qui peut survenir très tôt, en janvier-février pour certains arbres, le diagnostic d'allergie pollinique n'est pas évident. Lecadet *et al.* ont d'ailleurs montré un pic de prescriptions d'antibiotiques en début d'année à Clermont-Ferrand qui pourrait en partie s'expliquer par la pose de diagnostic de rhinite infectieuse plutôt que pollinique [31]. Cela pourrait être une explication de l'absence de relation observée pour les pollens d'Aulne.

Un deuxième type d'erreur peut survenir quant à la date de survenue des symptômes. En effet, dans l'analyse, la date de survenue des symptômes a été considérée comme étant celle de la délivrance des médicaments, disponible dans la base de donnée. Aucune vérification ne peut être faite sur ce point. Cependant, Lecadet *et al.* [31] ont montré qu'au moment de la période estivale, la consommation de médicaments anti-allergiques était faible, compensée par un regain de consommation soit avant, soit après les vacances. Ce constat est en faveur de l'hypothèse que les patients prennent leurs précautions et achètent leur traitement de façon préventive, donc avant la survenue des symptômes. Cela peut être une explication à la faible relation observée pour les Graminées en particulier. En effet, cette attitude préventive est certainement plus marquée pour une allergie saisonnière classique comme l'allergie aux Graminées ("rhume des foins") que pour des allergies moins connues à certains pollens d'arbres, ce qui pourrait expliquer la faible relation observée pour les Graminées mais une relation positive et significative pour plusieurs pollens d'arbre. Par ailleurs, les délivrances correspondant à des renouvellements n'étaient pas repérées dans l'étude et peuvent donc avoir été considérées à tort comme de nouveaux cas de RCA.

Spécificité locorégionale des pollinoses

En ce qui concerne les allergies polliniques, il existe des spécificités locorégionales. Il sera donc important de refaire cette étude dans d'autres villes pour étudier l'hétérogénéité éventuelle des risques de RCA liés à des pollens ubiquitaires (comme les herbacées) et pour étudier certaines pollinoses spécifiques (allergie à l'Ambroisie dans le couloir rhodanien par exemple).

Limites de l'indicateur d'exposition

L'indicateur d'exposition choisi a été la concentration pollinique moyenne sur 24 heures. Grâce à la méthode de capture des pollens utilisée par le RNSA, il est possible de calculer la concentration pollinique diurne, plus pertinente à utiliser comme indicateur d'exposition car les plantes ne pollinisent pas la nuit et les personnes n'y sont donc pas exposées.

L'indicateur d'exposition caractérise de façon globale l'exposition de la population et ne reflète pas une exposition individuelle directe. Cependant, certains pollens se disséminent à une courte distance par rapport à leur lieu d'émission (Platane, Saule) et ne vont donc déclencher des symptômes qu'en cas d'exposition de proximité.

4.2.1.4 | Analyses statistiques

Utilisation des analyses de séries temporelles

Les analyses de séries temporelles ont été peu utilisées pour étudier la relation pollens allergisants-risque de survenue d'un épisode aigu de RCA. L'utilisation de cette méthodologie apparaît particulièrement intéressante puisque la relation causale est démontrée par ailleurs et que le délai séparant l'exposition des manifestations cliniques est court.

Biais de confusion

Les facteurs de confusion étudiés ont été ceux trouvés dans la littérature : données météorologiques, données de pollution atmosphérique. D'autres facteurs de confusion ont été pris en compte indirectement grâce aux variables temporelles incluses dans le modèle.

Dans le cadre des études temporelles, la population d'étude peut être considérée comme son propre témoin, ce qui est considéré comme un avantage certain de cette méthodologie statistique. Cependant, la réaction symptomatique à une exposition à un type d'allergènes peut varier dans le temps chez les mêmes sujets, soit d'une année sur l'autre, soit sur la même année (phénomène de *priming effect*). Prenons comme exemple l'Aulne, le Noisetier et le Bouleau qui appartiennent à la même famille, les Bétulacées, et dont les pollens partagent les mêmes allergènes. Les allergies croisées entre ces trois arbres sont très fréquentes mais le seuil de déclenchement des symptômes n'est pas le même pour les trois pollens. En effet, les saisons polliniques de ces trois arbres se succèdent dans l'ordre suivant : Aulne, puis Noisetier, puis Bouleau. Lorsqu'une personne allergique aux allergènes de ces arbres est exposée à un pollen d'Aulne,

Enfin, les données de santé sont recueillies auprès de la population étudiée dont un des critères de définition est leur zone de domicile. Cette population n'étant pas fermée, il est possible qu'une partie de cette population ne soit pas réellement exposée aux pollens identifiés et comptés à Clermont-Ferrand. Ce point est particulièrement vrai au moment des vacances scolaires, notamment estivales. Un moyen de pallier cette situation serait de disposer du code postal de la pharmacie qui a délivré les médicaments anti-allergiques.

elle peut présenter une réaction inflammatoire subclinique. Cette réaction inflammatoire sera entretenue par une exposition répétée à ces mêmes allergènes. Le déclenchement d'une symptomatologie nécessitant un traitement peut ne survenir qu'au moment de la saison du Bouleau, l'exposition aux pollens d'Aulne et de Noisetier ne servant, en quelque sorte, qu'à "préparer" la muqueuse nasale et oculaire. D'une année sur l'autre, le seuil de déclenchement des symptômes au Bouleau peut être différent en fonction de l'importance de la saison pollinique de l'Aulne et du Noisetier. Il paraît donc intéressant de se pencher sur la modélisation statistique de ce phénomène, qui a fait l'objet d'une publication par Brostrom *et al.* [55].

Manque de puissance

L'étude de faisabilité a été menée sur des séries de courte durée (deux saisons). Sur le plan simplement descriptif, ce schéma est assez éloigné du cadre éprouvé des séries temporelles concernant la pollution atmosphérique où des séries de quatre ans minimum sont recommandées pour faire les analyses statistiques.

Par ailleurs, bien que tous les pollens étudiés soient très allergisants (index d'allergénicité variant entre "fort" et "moyen" selon Guérin *et al.* [33]), des associations positives et significatives n'ont été observées de façon constante dans les différentes classes d'âge que pour les pollens de Bouleau, de Chêne, de Frêne et de Cyprès, et dans une moindre mesure, pour les pollens de Graminées. Parmi les plantes étudiées, il s'agit des plantes qui pollinisent le plus dans la région de Clermont-Ferrand, avec des concentrations moyennes journalières variant entre 16 et 61 grains par m³ et des pics de concentrations variant entre 187 (Frêne) et 662 (Graminées) grains par m³.

Pour les autres pollens, l'absence de relation constante peut s'expliquer par :

- des périodes de pollinisation courtes et peu abondantes. En effet, l'Armoise, le Plantain, le Platane et le Saule sont des plantes qui ont peu pollinisé sur la période d'étude avec des concentrations journalières moyennes de 5 à 7 grains par m³ et des concentrations maximales atteignant 28 grains par m³ pour l'Armoise ;
- de nombreuses données manquantes en 2000. En effet, le capteur n'a été mis en marche que le 20 février et il n'a fonctionné que sur 80 % de la période de couverture théorique puisque les données polliniques manquaient en mars (6 au 12 mars puis 27 mars au 2 avril), en mai-juin (23 mai au 5 juin), en août (21 août au 27 août) puis

en septembre (3 septembre au 12 septembre). Les données ont principalement manqué pour les pollens d'Aulne, de Noisetier, de Saule, de Cyprès, du Frêne et d'herbacées. Pour les analyses concernant l'Aulne et le Noisetier, ce point est particulièrement pénalisant dans la mesure où ces arbres pollinisent tôt (dès la troisième semaine de janvier en 2001 pour le Noisetier) et sur une courte période.

Enfin, et ce point a déjà été discuté, le manque de puissance lié aux séries de données peut aussi être expliqué par le faible nombre de cas de RCA observés quotidiennement, en particulier pour certaines classes d'âge.

4.2.2 | Une littérature pauvre sur ce sujet d'étude

Dans la littérature internationale et nationale, il existe peu de données sur la relation entre exposition aux pollens et risque de RCA en population générale. Les résultats de notre étude ne peuvent donc être comparés. Ainsi, au niveau international six études ont étudié la relation à court terme pollens-santé en utilisant les analyses de séries temporelles : une hollandaise, une néerlandaise, une espagnole et trois canadiennes [24-30]. Cependant, une seule s'est intéressée au risque de RCA [26], les auteurs montrant une augmentation du risque d'admission aux urgences hospitalières pour rhinite et

conjonctivite allergique liée à une augmentation de l'exposition pollinique. Cependant, la population couverte (enfants venant consulter à l'hôpital), le choix de leur indicateur d'exposition (concentration pollinique de pollens d'arbres ou d'herbacées sans plus de précision quant aux pollens comptés) et la non-spécificité de leur indicateur sanitaire (rhinite ou conjonctivite dont d'autres causes que les allergènes sont possibles) ne permettent pas de comparaison avec les résultats de notre étude. Les cinq autres études se sont intéressées à d'autres pathologies : maladies cardio-vasculaires [25], asthme [24,27-30].

4.2.3 | Des résultats cohérents avec les connaissances scientifiques

Les résultats observés dans notre étude de faisabilité sont cohérents avec les connaissances épidémiologiques, cliniques et physiopathologiques disponibles sur les allergies, validant la démarche méthodologique adoptée :

- le sens de la relation observée, positif, quoique statistiquement significatif uniquement pour 5 pollens, est cohérent avec le fait qu'il existe une relation causale entre l'exposition à des pollens allergisants et la survenue de symptômes allergiques dans une population sensibilisée ;
- les associations à court terme observées étaient les plus significatives pour des délais séparant l'exposition de la survenue de l'indicateur RCA de 0 à 1 jour en général, en cohérence avec les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques et la clinique [2] ;
- le profil de distribution des risques par classe d'âge observé pour le Bouleau, le Frêne, le Chêne, le Cyprès

et les Graminées est cohérent avec l'observation clinique :

- pour le Bouleau, le Chêne et le Frêne, le profil observé (risques maximum pour la classe d'âge des 15-44 ans) correspond à la distribution classique de la fréquence des allergies respiratoires observées en clinique et en épidémiologie [2],
- le même constat peut être fait pour les pollens de Cyprès, où le risque est maximal pour les plus âgés, ce qui a déjà été constaté dans plusieurs études cliniques dans le sud de la France ou au Japon [55],
- en ce qui concerne les Graminées, les associations observées étaient maximales pour les plus jeunes et les plus âgés. L'allergie aux Graminées est tout à fait classique. Il est probable que les adultes connaissent parfaitement leur allergie et se traitent dès les beaux jours, ce qui pourrait expliquer l'absence d'association entre 14 et 64 ans.

5 Conclusion

Il s'agit de la première étude réalisée avec comme objectif la caractérisation de la relation exposition-risque de RCA pour plusieurs pollens allergisants, en utilisant les outils statistiques appropriés – les analyses de séries temporelles. La couverture de la population, l'utilisation de données recueillies en routine et l'utilisation des analyses de séries temporelles sont les points forts de cette étude.

La cohérence interne et externe des résultats de cette étude de faisabilité est tout à fait encourageante dans la perspective d'une suite à ce travail. Ont été particulièrement originales, la méthode de construction *a priori* de l'indicateur sanitaire à partir de données de médicaments fournis par la CnamTS et l'utilisation des analyses de séries temporelles dans l'étude de la relation exposition aux pollens allergisants-risque de RCA. Ce travail est également caractérisé par une multidisciplinarité fondamentale dans le domaine des pollinoses.

Cependant, il faut rester prudent quant à l'utilisation des résultats présentés dans ce rapport. En effet, les résultats ne peuvent être extrapolés qu'à la communauté urbaine de Clermont-Ferrand car tous les pollens étudiés ne sont pas ubiquitaires et il existe probablement une spécificité locorégionale des expositions aux pollens mais également des risques associés. Par ailleurs, l'étude de faisabilité n'a porté que sur deux ans, ce qui paraît bien court pour tirer des conclusions fiables des résultats obtenus. Des études

complémentaires sur le sujet sont donc indispensables, dans plusieurs villes et sur de plus longues séries de données.

Il faut également souligner que la quantification de la relation exposition-risque n'est valable que pour une population bien caractérisée ici : celle des sujets ayant été chez le médecin et ayant eu une délivrance de médicaments traitant la rhinite et/ou la conjonctivite allergique, qui concernait environ 2,5 % de la population étudiée en 2000 et 2001 à Clermont-Ferrand. Sont exclus, en particulier, les patients qui ne consultent pas ou ceux qui s'automédiquent. Là encore, des études complémentaires sont nécessaires.

Enfin, dernier point à noter pour l'interprétation des résultats : l'indicateur sanitaire est très spécifique d'une rhinite associée ou non à une conjonctivite allergique. En revanche, il ne préjuge en rien de l'allergène responsable des manifestations cliniques : d'une part, la pollinisation des arbres se chevauche et d'autre part, si les pollens sont le principal facteur déclenchant des rhinites et conjonctivites saisonnières, l'absence de données biologiques ne permet pas d'avoir la certitude de l'allergène en cause dans la survenue des manifestations cliniques. L'ensemble rend difficile le calcul de la part des RCA observées dans nos analyses attribuables à une exposition à un pollen déterminé.

6.1 | Poursuite du projet

Une étude multicentrique dans plusieurs sites, dont Clermont-Ferrand, devrait être mise en place. Cette étude permettrait de consolider les résultats obtenus dans l'étude de faisabilité et d'étudier l'hétérogénéité des risques associés à l'exposition de pollens ubiquitaires. Elle permettrait également d'étudier des pollens plus spécifiquement en cause dans les pollinoses de certaines régions (Ambroisie en Rhône-Alpes, Cyprès dans la région méditerranéenne). Plusieurs points d'amélioration de la méthodologie ont été développés plus haut dans la discussion et devraient être intégrés dans ce nouveau projet : utiliser la base Sniiram de l'assurance maladie pour avoir une couverture complète de la population, améliorer la sensibilité de l'indicateur de santé (sans trop

diminuer sa spécificité), développer d'autres indicateurs de santé, améliorer l'indicateur d'exposition en prenant la concentration pollinique durant la journée et pas sur 24 h, affiner la requête auprès de la CnamTS en demandant le code postal de la pharmacie qui délivre le médicament, prendre en compte les phénomènes de *priming effect* par des analyses statistiques appropriées. Ce projet ne peut être mené à bien qu'avec une équipe multidisciplinaire associant des épidémiologistes, des biostatisticiens, des spécialistes en métrologie et en palynologie et des allergologues. Le partenariat développé avec le RNSA depuis de nombreuses années devrait permettre la mise en place d'une telle étude.

6.2 | Définition de seuils d'alerte ou d'information à visée du public

La définition des seuils d'information et d'alerte est l'objectif principal du programme de surveillance des pollinoses développé à l'InVS, un des intérêts étant de pouvoir surveiller l'impact, en santé publique, des politiques d'aménagement paysager et de prévention des pollinoses.

Cependant, la relation entre exposition aux pollens et épisodes de RCA mise en évidence dans cette étude est de type linéaire sans seuil. La définition d'un seuil d'alerte passe donc par la définition d'un excès de cas de RCA "non acceptable" qui reste à définir.

- [1] Livre blanc de l'allergie en Europe : les maladies allergiques, un problème de santé publique en Europe : résumé, analyse succincte, extraits/Institut UCB de l'allergie – Nanterre ; Braine-l'Alleud : Institut UCB de l'allergie, 1997 (2 fasc.)
- [2] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl):S147-S334.
- [3] Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Lanteaume A, Berlier M, Kopferschmitt MC, Godard P. Prévalence et sévérité de la rhinite parmi les adolescents. *Rev Mal Respir* 1997;14(S4):4S23-4S31.
- [4] D'Amato G, Liccardi G. The increasing trend of seasonal respiratory allergy in urban areas. *Allergy* 2002;57 Suppl 71:35-36.
- [5] Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Part 1):1391-6.
- [6] Viander M, Koivikko A. The seasonal symptoms of hyposensitized and untreated hay fever patients in relation to birch pollen counts: correlations with nasal sensitivity, prick tests and RAST. *Clin Allergy* 1978;8(4):387-96.
- [7] Petersen A, Grobe K, Schramm G, Vieths S, Altmann F, Schlaak M et al. Implications of the grass group I allergens on the sensitization and provocation process. *International Archives of Allergy & Immunology* 1999;118(2-4):411-3.
- [8] Donini D, Galiez N, Herman D, Sutra JP. Comptes polliniques parisiens : saison 1984. Corrélation avec la clinique pour les pollens de Graminées. *Revue française d'allergologie* 1985;25(3):145-9.
- [9] Holberg CJ, O'Rourke MK, Lebowitz MD. Multivariate analysis of ambient environmental factors and respiratory effects. *Int J Epidemiol* 1987;16(3):399-410.
- [10] Comtois P, Gagnon L. Concentration pollinique et fréquence des symptômes de pollinose : une méthode pour déterminer les seuils cliniques. *Revue française d'allergologie* 1988;28(4):279-86.
- [11] Taudorf E, Moseholm L. Pollen count, symptom and medicine score in birch pollinosis. A mathematical approach. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;86(2):225-33.
- [12] Ickovic MR, Boussoud-Corbieres F, Sutra JP, Thibaudon M. Hay fever symptoms compared to atmospheric pollen counts and floral phenology within Paris suburban area in 1987 and 1988. *Aerobiologia* 1989;5:30-6.
- [13] O'Rourke MK, Quackenboss JJ, Lebowitz MD. An epidemiological approach investigating respiratory disease response in sensitive individuals to indoor and outdoor pollen exposure in Tucson, Arizona. *Aerobiologia* 1989;5:104-10.
- [14] Sahashi N, Ikuse M, Ohmoto T, Saito Y, Tanahashi Y, Takeda H. Relationship between seasonal and annual total pollen counts of cryptomeria japonica and Cupressaceae and number of outpatients with Sugi pollinosis in central Japan. *Review of Palaeobotany and Palynology* 1990;64:79-86.
- [15] Obtulowicz K, Szczepanek K, Radwan J, Grzywacz M, Adamus K, Szczeklik A. Correlation between airborne pollen incidence, skin prick tests and serum immunoglobulins in allergic people in Cracow, Poland. *Grana* 1991;30:136-41.
- [16] Larese F, Longo LR, Sauli ML, De Zotti R, Fioriti A. The relationships between the concentrations of airborne pollen and allergic symptoms in Trieste (Northern Italy) in 1989. *Aerobiologia* 1992;8:345-8.
- [17] Ariano R, Panzani RC, Chiapella M, Augeri G. Pollinosis in a Mediterranean area (Riviera Ligure, Italy): ten years of pollen counts, correlation with clinical sensitization and meteorological data. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994;4(2):81-6.
- [18] Targonski PV, Persky VW, Ramekrishnan V. Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(5 Part 1):955-61.

- [19] Benito-Rica (de) V, Soto Torres J Pollinosis and pollen aerobiology in the atmosphere of Santander. *Alergol Immunol Clin* 2001;16: 84-90.
- [20] Frenz DA. Interpreting atmospheric pollen counts for use in clinical allergy: allergic symptomology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(2):150-7.
- [21] Dopazo A, Aira Mf MJ, Armisen M, Vidal C. Relationship of clinical and aerobiological pollen data in the north-west of Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002;30(2):74-8.
- [22] Quénel P, Chambaud L, Le Goaster C, Thibaudon M, Almoussa M, Laforest L. Association between air pollen concentrations and seasonal allergies: synthesis of epidemiological studies published between 1978 and 1995. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1997;45(3):224-36.
- [23] Quénel P, Le Goaster C, Cassadou S, Eilstein D, Filleul L, Pascal L *et al.* Surveillance des effets sur la santé de la pollution atmosphérique en milieu urbain : étude de faisabilité dans 9 villes françaises. Objectifs et principes. *Pollution atmosphérique* 1997;156:88-95.
- [24] Stieb DM, Beveridge RC, Brook JR, Smith-Doiron M, Burnett RT, Dales RE, Beaulieu S, Judek S, Mamedov A. Air pollution, aeroallergens and cardiorespiratory emergency department visits in Saint John, Canada. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 2000;10: 461-77.
- [25] Brunekreef B, Hoek G, Fischer P, Spieksma FT. Relation between airborne pollen concentrations and daily cardiovascular and respiratory-disease mortality. *Lancet* 2000;355(9214):1517-8.
- [26] Cakmak S, Dales RE, Burnett RT, Judek S, Coates F, Brook JR. Effect of airborne allergens on emergency visits by children for conjunctivitis and rhinitis. *Lancet* 2002;359(9310):947-8.
- [27] Rosas I, McCartney HA, Payne RW, Calderon C, Lacey J, Chapela R, Ruiz-Velazco S. Analysis of the relationships between environmental factors (aeroallergens, air pollution, and weather) and asthma emergency admissions to a hospital in Mexico City. *Allergy* 1998;53:394-401.
- [28] Dales RE, Cakmak S, Burnett RT, Judek S, Coates F, Brook J. Influence of ambient fungal spores on emergency visits for asthma to a regional children hospital. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2087-90.
- [29] Tobias A, Galan I, Banegas JR, Aranguéz E. Short-term effects of airborne pollen concentrations on asthma epidemic. *Thorax* 2003;58:708-10.
- [30] Tobias A, Galan I, Banegas JR. Non-linear short-term effects of airborne pollen levels with allergenic capacity on asthma emergency room admissions in Madrid, Spain. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:871-8.
- [31] Lecadet J, Quénel P, Thibaudon M, Baris B, Caillaud D. La morbidité liée aux pollens peut-elle être estimée et surveillée à partir des données de l'Assurance maladie? *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2002;42:645-9.
- [32] Thibaudon M. Surveillance des pollens. Le Réseau national de surveillance (RNSA). *Pollution atmosphérique* 2000;(166):231-4.
- [33] Guérin B. Pollen et allergies. Varennes-en-Argonne : Allerbio, 1993.
- [34] Site web RNSA : <http://www.rnsa.asso.fr/>
- [35] Morgenstern H. Uses of ecologic analysis in epidemiologic research. *Am J Public Health* 1982;72(12):1336-44.
- [36] Walter SD. The ecologic method in the study of environmental health. Vol. II. Methodologic issues and feasibility. *Environ Health Perspect* 1991;94:67-73.
- [37] Walter SD. The ecologic method in the study of environmental health. Vol. I. Overview of the method. *Environ Health Perspect* 1991;94:61-5.
- [38] Medina S, Le Tertre A, Quénel P, Le Moullec Y. Evaluation de l'impact de la pollution atmosphérique urbaine sur la santé en Île-de-France (Etude Erpurs). ISBN 2-7371-1246-X. ORS Ile-de-France 1994;104 p.
- [39] Quénel P, Cassadou S, Declercq C, Eilstein D, Filleul L, Le Goaster C *et al.* Surveillance des effets sur la santé liés à la pollution atmosphérique en milieu urbain : rapport d'étude. ISBN 2-11-091169-7. Institut de veille sanitaire, mars 1999, 148p.

- [40] Katsouyanni K, Zmirou D, Spix C, Sunyer J, Schouten JP, Ponka A *et al.* Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiological time-series data. The APHEA project: background, objectives, design. *Eur Respir J* 1995;8(6):1030-8.
- [41] Katsouyanni K, Schwartz J, Spix C, Touloumi G, Zmirou D, Zanobetti A *et al.* Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time-series data: the APHEA protocol. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:S12-8.
- [42] Nelder J.A. et Wedderburn R.W.M. Generalized Linear Models. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A* 1972;135:370-84.
- [43] McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. Cambridge, MA: Chapman and Hall, 1989:200p.
- [44] Hastie T, Tibshirani R. Generalized additive models: some applications. *J Am Statist Assoc* 1987; 82:371-86.
- [45] Hastie T, Tibshirani R. Generalized additive models. London, England: Chapman and Hall, 1990.
- [46] MathSoft, Splus Version 6.2, Supplement, Seattle, WA: Data Analysis Product division, 2000.
- [47] Dominici F, McDermott A, Hastie T. 2003. Issues in Semi-parametric Regression with Applications in Time Series Studies for Air Pollution and Mortality, Technical Report (<http://biosun01.biostat.jhsph.edu/~fdominic/research.html>).
- [48] Dominici F, McDermott A, Zeger SL, Samet JM. On the use of generalized additive models in time-series studies of air pollution and health. *Am J Epidemiol* 2002;156(3):193-203.
- [49] Wood S.N, Augustin N.H. GAMs with integrated model selection using penalized regression splines and applications to environmental modelling. *Ecological Modelling* 2002;157:157-77.
- [50] Fahrmeir L. and Tutz G. Multivariate Statistical Modelling Based on Generalized Linear Models. Springer-Verlag, New York, 1994.
- [51] Wood S.N. mgcv: GAMs and Generalized Ridge Regression for R. *R News* 2001;1/2:20-25.
- [52] Akaike H. Statistical predictor identification. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics* 1970;22:203-17.
- [53] MathSoft 2001, Splus Version 6.2, Supplement, Seattle, WA. Data analysis product division.
- [54] R Development Core Team (2004). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
- [55] Brostrom G, Moller C. A new method to relate symptom scores with pollen counts. *Grana* 1989;28:123-8.

Exposition aux pollens et risque de RCA : modèles retenus

Tous âges						
Pollen	Plage d'exposition	Coefficient de régression	Ecart-type	Test de student	p	Degrés de liberté
Armoise	Toute	0,00274	0,00511	0,5	0,5925	712
Plantain	Toute	0,00188	0,00406	0,5	0,6432	709
Graminées	0-150	0,00074	0,00034	2,2	0,0316	712
Platane	Toute	0,01062	0,00999	1,1	0,2880	705
Chêne	0-100	0,00293	0,00072	4,1	0,0001	712
Saule	Toute	0,00684	0,00466	1,5	0,1428	712
Bouleau	0-50	0,00442	0,00111	4,0	0,0001	712
Frêne	0-40	0,00701	0,00136	5,2	0,0000	712
Aulne	Toute	-0,00055	0,00093	-0,6	0,5522	712
Cyprès	Toute	0,00204	0,00095	2,2	0,0314	706
Noisetier	Toute	0,00147	0,00120	1,2	0,2218	712
Pin	Toute	0,00034	0,00065	0,5	0,6052	707

5-14 ans						
Pollen	Plage d'exposition	Coefficient de régression	Ecart-type	Test de student	p	Degrés de liberté
Armoise	Toute	0,011497	0,01289	0,9	0,3727	712
Plantain	0-9	0,04116	0,01223	3,4	0,0008	712
Graminées	0-200	0,00187	0,00062	3,0	0,0027	712
Platane	Toute	0,00516	0,00971	0,5	0,5951	712
Chêne	0-70	0,00510	0,00237	2,2	0,0318	707
Saule	Toute	0,01598	0,01365	1,2	0,2421	709
Bouleau	Toute	0,00468	0,00164	2,8	0,0045	705
Frêne	0-40	0,00940	0,00357	2,6	0,0087	708
Aulne	Toute	0,00593	0,00412	1,4	0,1506	709
Cyprès	Toute	0,00169	0,00242	0,7	0,4852	706
Noisetier	Toute	0,00099	0,00270	0,4	0,7152	712
Pin	Toute	0,0017504	0,001119	1,6	0,11834	707

15-44 ans						
Pollen	Plage d'exposition	Coefficient de régression	Ecart-type	Test de student	p	Degrés de liberté
Armoise	Toute	0,00629	0,00760	0,8	0,4078	709
Plantain	Toute	-0,00872	0,00784	-1,1	0,2666	709
Graminées	0-150	0,00084	0,00051	1,6	0,1035	707
Platane	Toute	0,00808	0,00611	1,3	0,1860	709
Chêne	0-40	0,00774	0,00222	3,5	0,0005	702
Saule	Toute	0,01600	0,00694	2,3	0,0215	709
Bouleau	0-80	0,00603	0,00107	5,7	0,0000	709
Frêne	0-40	0,01192	0,00205	5,8	0,0000	709
Aulne	Toute	0,00019	0,00147	0,1	0,8989	709
Cyprès	Toute	0,00230	0,00072	3,2	0,0016	709
Noisetier	Toute	0,00189	0,00195	1,0	0,3326	709
Pin	Toute	0,00012	0,00097	0,1	0,8997	704

45-64 ans

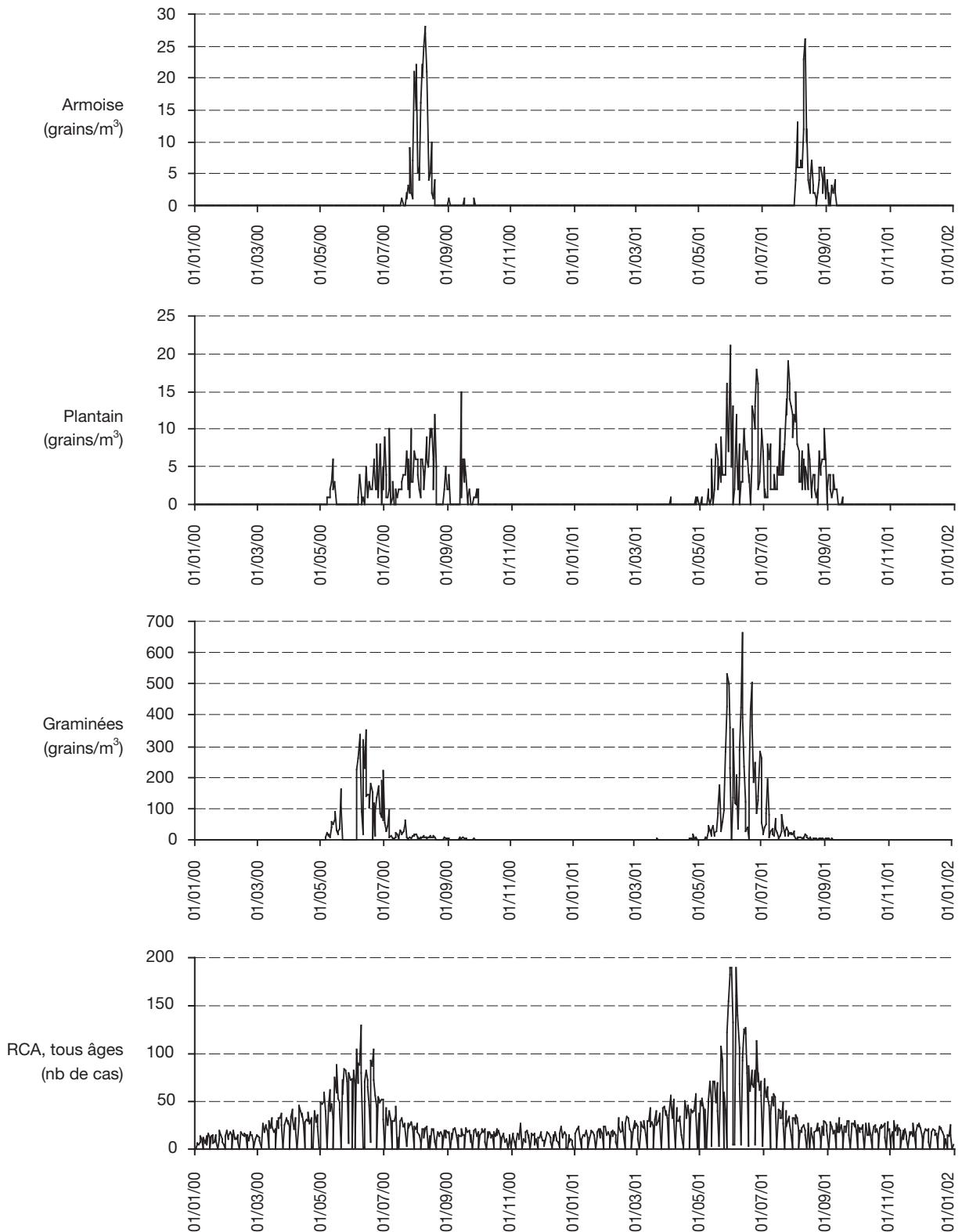
Pollen	Plage d'exposition	Coefficient de régression	Ecart-type	Test de student	p	Degrés de liberté
Armoise	Toute	0,01142	0,00779	1,5	0,1430	707
Plantain	Toute	0,01262	0,00901	1,4	0,1618	692
Graminées	Toute	0,00016	0,00041	0,4	0,7035	703
Platane	0-7	0,04710	0,01454	3,2	0,0013	709
Chêne	0-100	0,00355	0,00101	3,5	0,0005	711
Saule	Toute	0,01654	0,00700	2,4	0,0184	711
Bouleau	0-80	0,00330	0,00113	2,9	0,0036	711
Frêne	0-50	0,00602	0,00169	3,6	0,0004	710
Aulne	Toute	0,00307	0,00251	1,2	0,2217	705
Cyprès	Toute	0,00254	0,00129	2,0	0,0485	705
Noisetier	Toute	0,00032	0,00125	0,3	0,7982	711
Pin	Toute	-0,00157	0,00115	-1,4	0,1720	706

65 ans

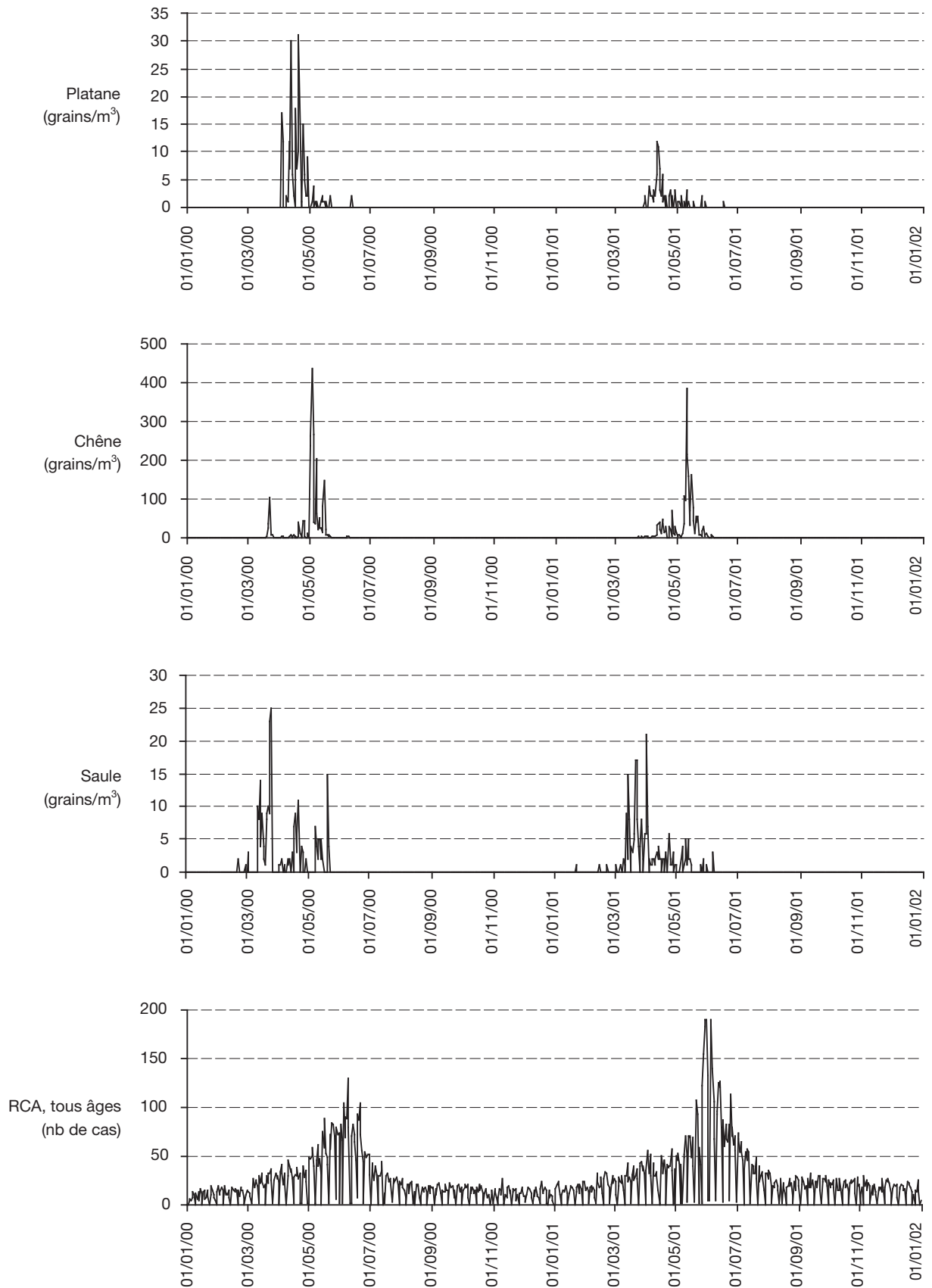
Pollen	Plage d'exposition	Coefficient de régression	Ecart-type	Test de student	p	Degrés de liberté
Armoise	Toute	-0,00565	0,01059	-0,5	0,5935	708
Plantain	Toute	0,02389	0,00974	2,5	0,0144	701
Graminées	Toute	0,00151	0,00045	3,4	0,0008	706
Platane	Toute	0,00271	0,00847	0,3	0,7495	708
Chêne	Toute	0,00143	0,00061	2,3	0,0205	708
Saule	Toute	0,01294	0,00994	1,3	0,1936	708
Bouleau	Toute	0,00193	0,00098	2,0	0,0495	706
Frêne	Toute	0,00236	0,00131	1,8	0,0724	708
Aulne	Toute	0,00677	0,00290	2,3	0,0196	705
Cyprès	Toute	0,00699	0,00289	2,4	0,0159	706
Noisetier	Toute	0,00487	0,00235	2,1	0,0385	708
Pin	Toute	0,00161	0,00139	1,2	0,2475	703

Distribution des concentrations polliniques aériennes journalières et comparaison avec le nombre de cas journaliers de RCA, tous âges, Clermont-Ferrand, 2000-2001

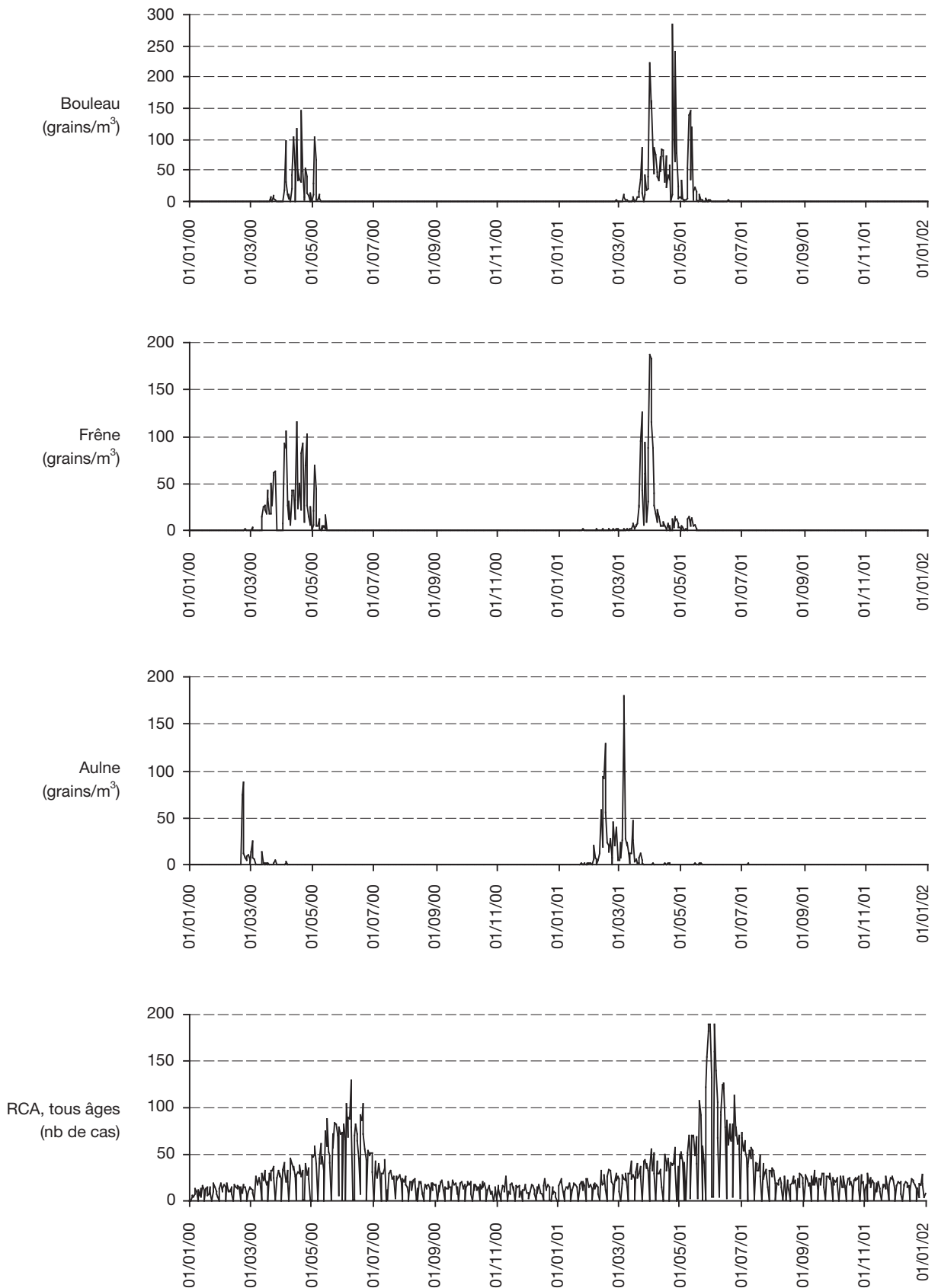
a) Armoise, Plantain, Graminées



b) Platane, Chêne, Saule



c) Bouleau, Frêne, Aulne



d) Cyprès, Noisetier, Pin

