

LE CONCEPT DE FRACTION ATTRIBUABLE : HISTORIQUE, MÉTHODES DE CALCUL, LIMITES ET EXEMPLES D'UTILISATION

Christophe.BONALDI@santepubliquefrance.fr

Santé publique France

Unité Méthodes, Biostatistiques et
appui aux Outils de Surveillance

DMNTT - Direction des maladies
non transmissibles et des
traumatismes

Cette intervention est faite en tant que personnel de Santé publique France, organisateur de la manifestation. Je n'ai pas de lien d'intérêts avec le sujet traité.

Dans quel objectif ?

- Évaluer l'importance d'un facteur de risque au niveau de la population

Comment ?

- En estimant le % de cas qui peut être attribué à ce facteur de risque

Pour quelle utilisation ?

- Évaluer l'intérêt de mesures de prévention primaire pour réduire / supprimer l'exposition
- Guider les décideurs dans l'orientation des politiques de santé publique
- Répondre aux interrogations de la communauté scientifique et du public sur le poids réel d'un facteur dans la survenue d'une pathologie

La notion de « fraction attribuable » apparue pour la première fois dans un article de *R Doll* en 1951

- Investiguer l'étiologie du cancer du poumon et en particulier **le rôle du tabagisme**
- En estimant « *le nombre de cas de cancers du poumon qu'on observerait si toute la population [du Grand Londres] était non fumeur* »
- Par extrapolation de **l'incidence dans la population chez les non-fumeurs** à partir d'une étude cas-témoins (Doll & Hill, 1950)

Conclusion

- 41 cas attendus au lieu de 533 observés, soit 92 % des cancers du poumon attribuables au tabagisme

NOTION DE FRACTION ATTRIBUABLE

Le concept de fraction attribuable précisé ensuite par *ML Levin* en 1953

La fraction attribuable est la proportion de malades que l'on espère pouvoir éviter si on supprimait le facteur de risque dans la population

Formellement, dans le cas simple d'une exposition dichotomique :

$$FA_p = \frac{R_p - R_0}{R_p}$$

R_p risque de maladie dans toute la population

R_0 risque de maladie dans la population non exposée

Les risques de maladie en termes de **probabilité** (prévalence) de développer la maladie au cours d'un intervalle de temps donné ou **d'incidence**

$$FA_p = \frac{P_p(RR - 1)}{P_p(RR - 1) + 1}$$

P_p prévalence de l'exposition dans la population

RR risque relatif ou rapport des taux d'incidence

(1)

Extension de la formule précédente à plusieurs niveaux d'exposition :

- Exposition catégorielle (Walter, 1976)

$$FA_p = \frac{\sum_{i=1}^k P_i (RR_i - 1)}{\sum_{i=1}^k P_i (RR_i - 1) + 1}$$

P_i proportion de population exposée au $i^{\text{ème}}$ niveau du facteur de risque
 RR_i risque relatif (ou rapport de taux d'incidence) comparant le $i^{\text{ème}}$ niveau de l'exposition au groupe non-exposé ($i = 0$) (2)

- Exposition quantitative continue (Forouzanfar, 2015)

$$FA_p = \frac{\int_{x=l}^u P(x) (RR(x) - 1)}{\int_{x=l}^u P(x) (RR(x) - 1) + 1}$$

$P(x)$ distribution de l'exposition
 $RR(x)$ risque relatif (ou du rapport de taux d'incidence)
Fonctions de la mesure x de l'exposition (3)

CONDITION DE VALIDITÉ DU CALCUL D'UNE FRACTION ATTRIBUABLE



Calculer une fraction attribuable suppose une **relation causale**

- Mise en évidence : travail épidémiologique en général complexe car une association statistiquement significative entre une exposition et un phénomène de santé \neq relation de causalité
- Analyse de la nature causale via les 9 « arguments de preuve » de Bradford Hill (1965) : arguments ni nécessaires, ni suffisants !

Force de l'association, constance (répétabilité des observations dans différentes populations), spécificité, temporalité (l'effet précède la cause), relation dose-réponse, plausibilité biologique, cohérence, régression avec l'arrêt de l'exposition

- Avant de se lancer dans un calcul de fraction attribuable, l'épidémiologiste devra donc s'assurer de la force de cette hypothèse de causalité...

Effets de confusion et d'interaction sur le calcul de la fraction attribuable

- Formulations (1) à (3) strictement valides en absence de confusion ou d'interaction \Rightarrow biais potentiellement fort sinon
- Solutions pour obtenir une FA ajustée
 - Injecter un RR ajusté dans la formule de Levin : **NON**, produit une estimation biaisée (Greenland, 1983; Gefeller, 1992)
 - (1) $\Leftrightarrow FA_p = P^{(E/D)} \frac{(RR-1)}{RR}$ valide en injectant un RR ajusté sur un facteur de confusion, par exemple via Mantel-Haenszel (Greenland 1984, 1987)

- Solutions pour obtenir une FA ajustée (2)
 - **L'approche stratifiée** par somme pondérée (Benichou, 2001): $FA_p = \sum_j \omega_j FA_j$ avec FA_j et ω_j la valeur de la fraction attribuable au niveau j du facteur d'ajustement et le poids correspondant à cette strate (généralement le % de cas dans la strate)
 - **Méthode de régression** (Bruzzi, 1985) : $FA_p = 1 - \sum_j \sum_i \rho_{ij} RR_{ij}^{-1}$ avec ρ_{ij} proportion de cas au niveau i d'exposition et un niveau j d'ajustement et RR_{ij} le RR conditionné par le niveau j d'ajustement estimé via un modèle de régression
- Nécessite la connaissance de quantités estimables à partir d'études de cohorte, d'études cas-témoins ou même d'enquêtes transversales
- Mais en population générale...

Quand la population « cible » \neq la population « source » des paramètres de la FA_p

$FA_p = \text{fonction}(RR, P_p, \text{distribution des facteurs de confusions dans la population})$

En général :

- Prévalence de l'exposition dans la population cible connue (estimée)
- Pas de RR disponible pour la population cible : RR estimé à partir d'une autre source (cohorte, cas-témoins, méta-analyse....)
 - \Rightarrow cette estimation doit être une approximation raisonnable du RR pour la population cible
- Les distributions des facteurs de confusion sont rarement identiques dans les populations source et cible
 - \Rightarrow Privilégier les méthodes stratifiées par somme pondérée (idem en cas d'interaction avec d'autres facteurs de risque)

Attention à l'hétérogénéité entre la mesure de l'exposition dans la population cible et dans la population source pour l'estimation du RR

- Généralement, mesure d'exposition « *actuelle* » dans la population cible
- S'il y a un temps de latence entre l'exposition et la maladie, le RR issu d'une cohorte correspond à un autre schéma d'exposition (« *individus ayant déjà été exposés* »)

Dépendance du niveau de référence pour l'exposition

- En cas de continuum de l'exposition, impact du *niveau de référence* sur le % d'individus classés comme « exposés »
- Donc plus on restreint le niveau de réf., plus la FA_p augmente...
- Une estimation de fraction attribuable n'a de sens que rapportée à un niveau de base pour l'exposition

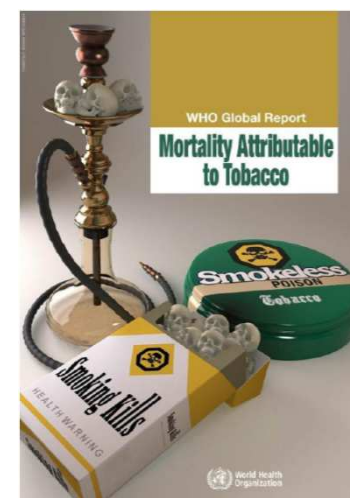
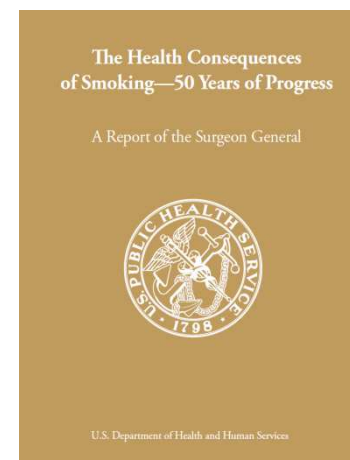
L'ESTIMATION DU POIDS DU TABAGISME DANS LE FARDEAU DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES EN FRANCE EN 2015

Fumer du tabac a été causalement associé à l'augmentation du risque de multiples pathologies cardio-vasculaires :

- Cardiopathies ischémiques (CPI)
- Insuffisance cardiaque
- Maladies cérébro-vasculaires
- Maladies des artères
- Hypertension artérielle (HTA)
- Arythmie
- Maladie veineuse thromboembolique (MVTE)
- Hypertension pulmonaire secondaire

Objectif :

Estimer le nombre d'hospitalisations complètes pour maladies cardio-vasculaires attribuables à la consommation de tabac en France métropolitaine en 2015



Fraction Attribuable

Calcul stratifié par sexe et ajusté sur l'âge par la méthode de stratification (catégories de 5 années, de 15 à 85 ans et +)

Pour chaque catégorie d'âge, calcul de la fraction avec la formule (2) :

$$FA_p = \frac{\sum_{i=1}^k P_i (RR_i - 1)}{\sum_{i=1}^k P_i (RR_i - 1) + 1}$$

RR_i : Risque Relatif de développer la maladie, selon le niveau de consommation i [nb de cigarettes par jour ou statut tabagique : ancien fumeur / fumeur actuel) relativement aux non-fumeurs (depuis toujours)]

P_i : prévalence du tabagisme selon le niveau de consommation i

Risques Relatifs :

Spécifiquement pour chaque maladie, RR issus de méta-analyses ou de larges études (INTERHEART, INTERSTROKE)

Les études présentant des niveaux de conso. par doses et par âge privilégiées

Données d'exposition :

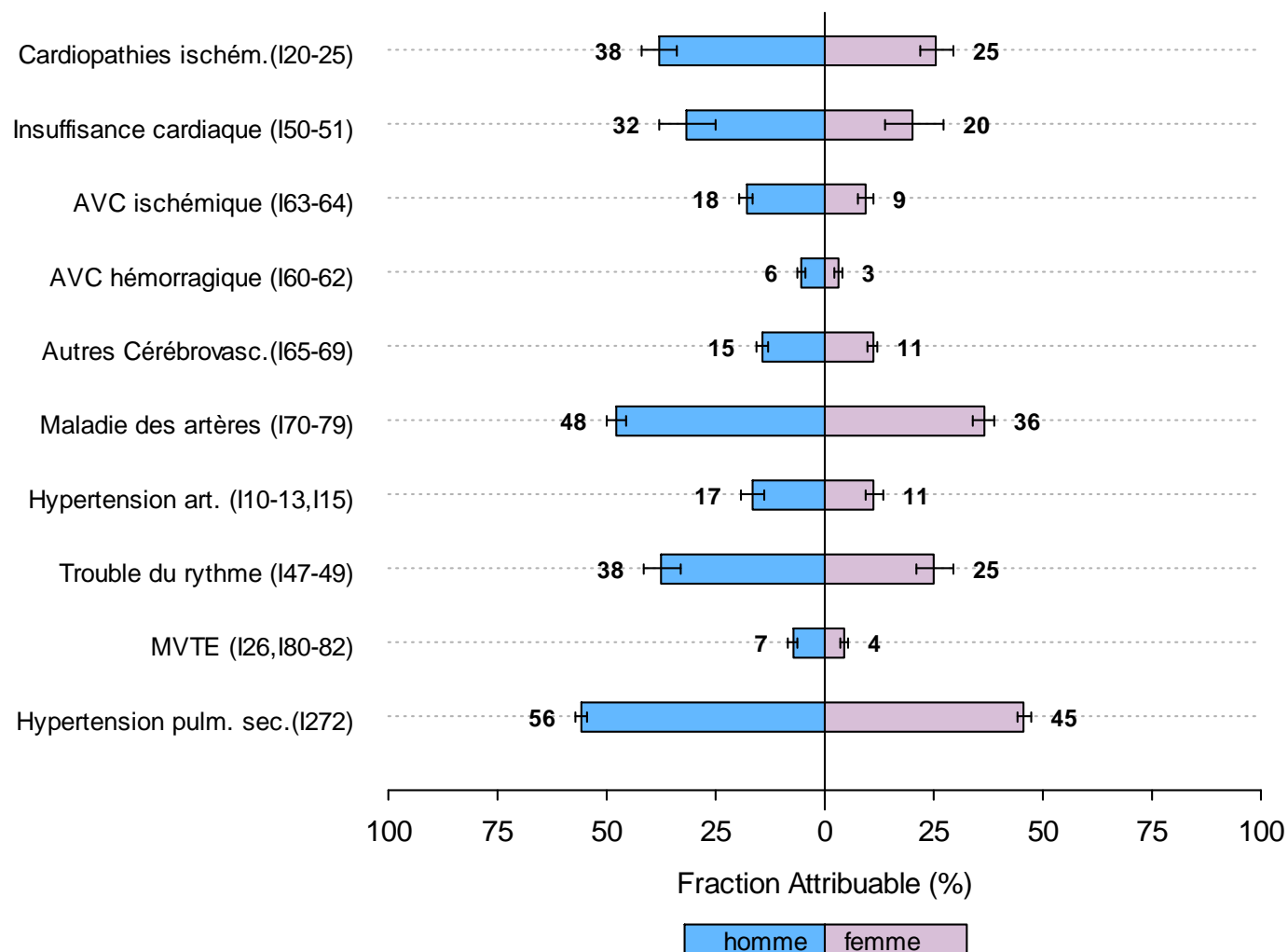
Prévalence du tabagisme (actif) selon les niveaux de consommation : Baromètre Santé 2014

Estimée selon les niveaux de consommation (doses ou statut) en concordance avec les RR utilisés

Données d'hospitalisations :

Séjours en hospitalisation complète identifiés à partir des diagnostics principaux (CIM-10)

FRACTION DE SÉJOURS ATTRIBUABLES AU TABAC

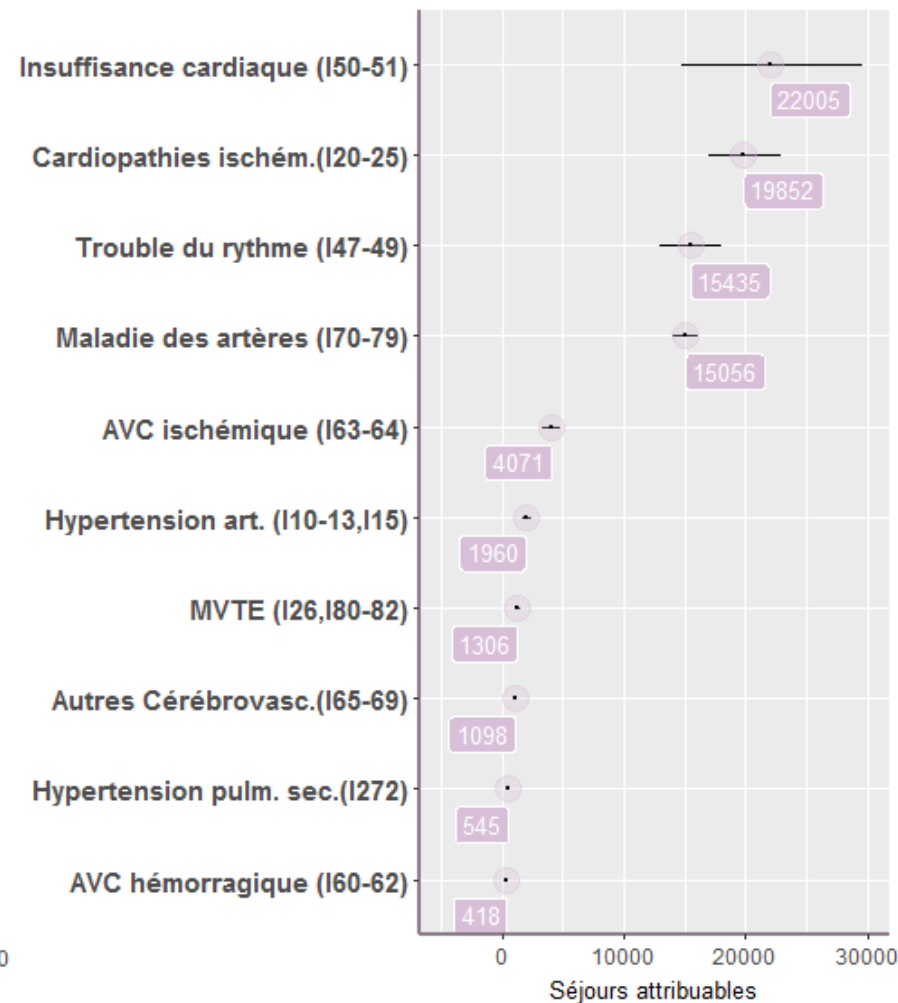
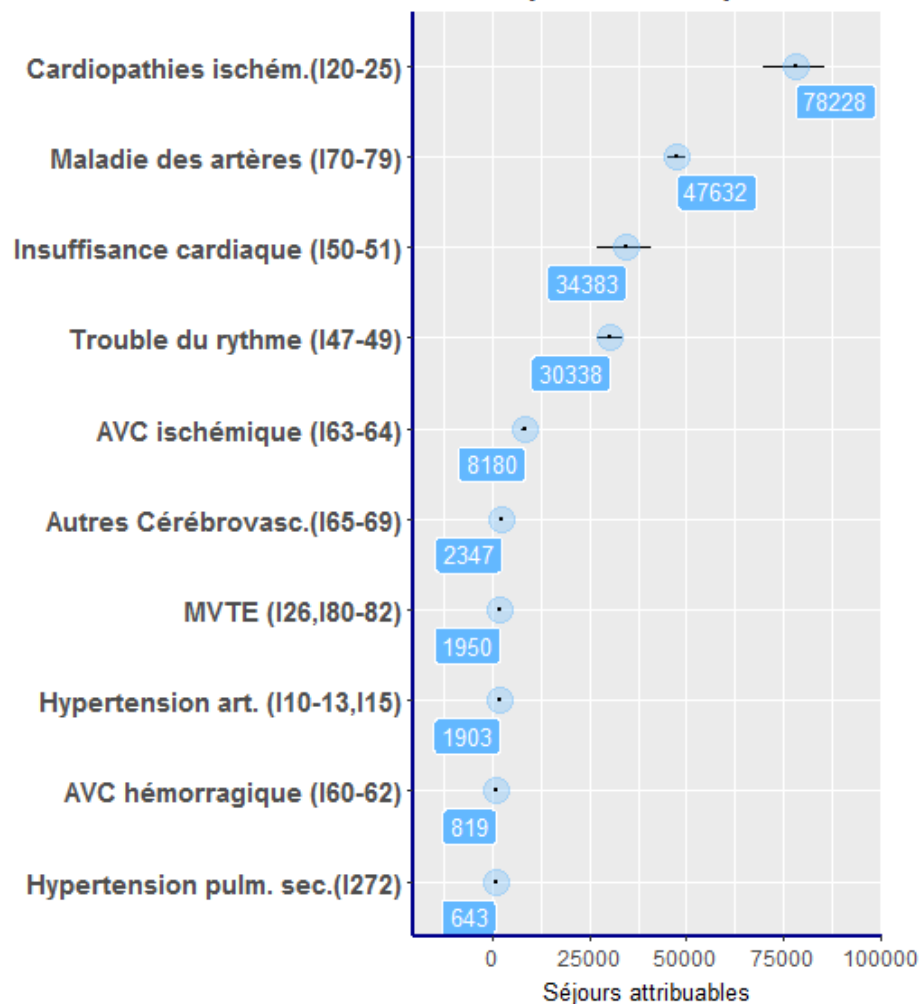


Bonaldi, Moutengou, Pasquereau, Olié. Estimation du poids du tabagisme dans le fardeau des maladies cardio-neuro-vasculaires en France. EMOIS 2017, 23-24 mars, Nancy, France

MORBIDITÉ CARDIOVASCULAIRE ATTRIBUABLE AU TABAC EN TERME DE SÉJOURS HOSPITALIERS

Homme : 206 422 séjours
IC95% = [188 211 - 222 971]

Femme : 81 746 séjours
IC95% = [69 526 - 94 559]



ANALYSES DE SCÉNARIOS CONTREFACTUELS

Scénario 1 : réduction de 10 % du nombre de fumeurs dans la population hommes et femmes :

- ⇒ prévalence de fumeurs réguliers ou occasionnels : 33 % pour les hommes et 24 % pour les femmes (vs 38 % et 30 %).

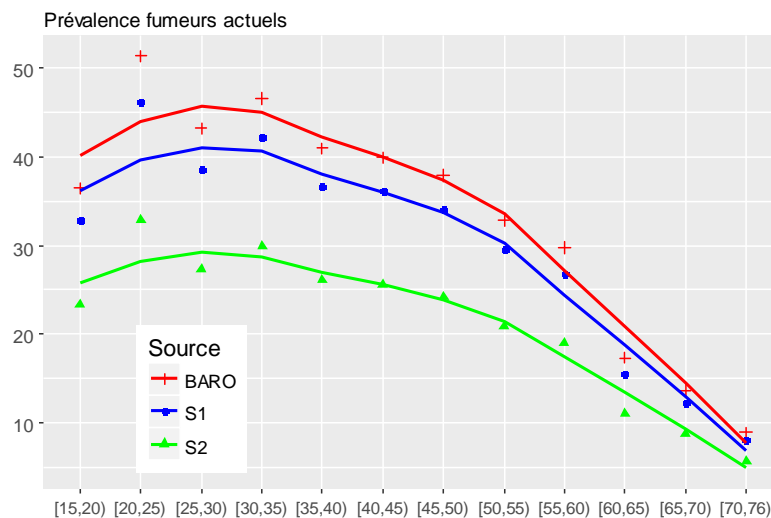
Scénario 2 : réduction de 10 points de la prévalence \approx 20 %

- ⇒ prévalence de fumeurs réguliers ou occasionnels : 23 % pour les hommes et 18 % pour les femmes.

Distribution par âge et selon le statut tabagique (ancien fumeur/non fumeur) conservée.

Source : *Baromètre santé 2014*

Guignard R et al. *La consommation de tabac en France caractéristiques et son évolution : résultats du Baromètre santé 2014*. BEH 2015;281-8.



SCÉNARIOS CONTREFACTUELS : RÉSULTATS

Maladie	Scénario 1 (-10%)		Scénario 2 (-10 points)	
	Δ absolu	Δ relatif	Δ absolu	Δ relatif
Cardiopathies ischém.	- 2 136	- 2 %	- 8 460	- 9 %
Insuffisance cardiaque	- 770	- 1 %	- 2 907	- 5 %
AVC ischémique	- 999	- 8 %	- 3 842	- 31 %
AVC hémorragique	- 116	- 9 %	- 430	- 35 %
Autres Cérébro-vasc.	- 289	- 8 %	- 1 107	- 32 %
Maladie des artères	- 732	- 1 %	- 2 793	- 4 %
Hypertension art.	- 321	- 8 %	- 1 213	- 31 %
Trouble du rythme	- 949	- 2 %	- 3 720	- 8 %
MVTE	- 301	- 9 %	- 1 118	- 34 %
Hypertension pulm. sec.	- 16	- 1 %	- 61	- 5 %
Total	- 6 629	- 2 %	- 25 651	- 9%

ESTIMER LA FRACTION ATTRIBUABLE À UN FACTEUR DE RISQUE DANS LA SURVENUE D'UNE PATHOLOGIE :

- Aide certaine pour définir des actions de prévention primaire dans une population
- Sur la base de la force de l'association et de la prévalence de l'exposition dans la population, la fraction attribuable permet d'évaluer et de comparer l'impact éventuelle de ces stratégies de prévention

UNE ESTIMATION ALGÈBRIQUEMENT SIMPLE

- L'opportunité d'effectuer ce calcul peut s'avérer en revanche complexe :
 - Nécessité de la relation de causalité
 - Définition du niveau de référence pour l'exposition
 - Pertinence de l'extrapolation de rapport de risque estimé à partir d'une autre population...

MERCI !

RÉFÉRENCES



Poole C. **A history of the population attributable fraction and related measures.** *Ann. Epidemiol.* 2015;25:147–54.



Benichou J. **A review of adjusted estimators of attributable risk.** *Stat. Methods Med. Res.* 2001;10:195–21.



Rockhill B, Newman B, Weinberg C. **Commentary : Use and Misuse of Population Attributable Fractions.** *Am. J. Public Health.* 1998;88:15–9



Walter SD. **Effects of interaction, confounding and observational error on attributable risk estimation.** *Am. J. Epidemiol.* 1983;117:598–604



Bard D, Barouki R, Bénichou J, Clavel J, Jouglu E, Launoy G. **Risque attribuable.** In: Bonnin F, Chenu C, Etiemble J, editors. **Cancer - Approche méthodologique du lien avec l'environnement.** Inserm. Paris: Inserm; 2005. p. 69–92