

---

# 8

## Risque attribuable

Une fois la cancérogénicité d'un agent environnemental établie, la question principale consiste à connaître l'impact réel de cet agent sur la survenue de cas de cancer au niveau de la population. En santé publique, la connaissance de cet impact permet de juger de l'intérêt de mesures de prévention primaire visant à réduire ou éliminer l'exposition au cancérogène environnemental dans la population. Cet impact représente donc un élément fondamental permettant de guider les décideurs de santé publique dans l'établissement de priorités dans les politiques de prévention primaire. Il permet également de répondre aux interrogations des scientifiques et du public concernant le poids réel d'un cancérogène supposé ou établi dans la survenue de cas de cancer ou sa responsabilité éventuelle dans l'augmentation de l'incidence de certains types de cancer dans la population. Différentes mesures d'impact ont été définies pour évaluer la contribution d'un ou plusieurs facteurs d'exposition de toute nature (environnementaux, comportementaux, alimentaires, médicamenteux...) au développement de nouveaux cas d'une maladie dans la population. Ces mesures dépendent non seulement de la force de l'association entre le facteur d'exposition considéré et la maladie étudiée mais également de la prévalence de ce facteur dans la population toute entière ou dans différents sous-groupes de cette population. En dehors de circonstances très particulières décrites ci-dessous, ces mesures quantifient un impact potentiel au niveau de la population qui peut différer de l'impact réel. La mesure d'impact la plus communément utilisée est le risque attribuable (*attributable risk*). Cette mesure et le terme correspondant de risque attribuable (RA) ont été initialement proposés par Levin en 1953 (Levin, 1953) afin de quantifier l'impact du tabagisme sur la survenue du cancer bronchique au niveau d'une population tout entière. Elle a été progressivement appliquée à tous les types d'exposition et de pathologies.

### Définition et généralités

Le risque attribuable est défini par le rapport suivant :

$$RA = \{Pr(D) - Pr(D|\bar{E})\} / Pr(D) \quad (1)$$

Le numérateur est égal à la différence entre deux probabilités, la probabilité globale de la maladie,  $Pr(D)$ , dans la population (généralement composée à

la fois de sujets exposés,  $E$ , et de sujets non exposés,  $\bar{E}$ ) et la probabilité hypothétique de la maladie dans la même population en supposant l'exposition totalement éliminée, soit  $\Pr(D|\bar{E})$ . Il quantifie donc la probabilité additionnelle de la maladie dans la population qui est associée à la présence du facteur d'exposition. Le risque attribuable RA mesure la proportion correspondante rapportée à la probabilité globale de la maladie dans la population. Ces différentes probabilités correspondent à des risques de la maladie (probabilités de développer la maladie au cours d'un intervalle de temps donné) mais, dans certains contextes ou applications particulières, les taux d'incidence de la maladie peuvent être utilisés à la place des risques pour définir le risque attribuable.

### Autres formulations en fonction de la prévalence de l'exposition et de la force de l'association

À la différence des mesures d'association telles que le risque relatif (rapport des risques de la maladie chez les sujets exposés et non exposés), le risque attribuable dépend à la fois de la force de l'association entre le facteur d'exposition et la maladie et de la prévalence de ce facteur dans la population,  $p_E$ . Cette double dépendance apparaît si l'on réécrit la formule (1) comme suit. On peut exprimer  $\Pr(D)$  comme :

$$\Pr(D|E)p_E + \Pr(D|\bar{E})p_{\bar{E}} \quad \text{avec} \quad p_{\bar{E}} = 1 - p_E$$

à la fois au numérateur et au dénominateur. En remarquant que :

$$\Pr(D|E) = RR \times \Pr(D|\bar{E}),$$

où RR représente le risque relatif (ou le rapport des taux d'incidence de la maladie chez les sujets exposés et non exposés), le terme  $\Pr(D|\bar{E})$  s'annule et le risque attribuable RA s'écrit de la façon suivante (Cole et MacMahon, 1971 ; Miettinen, 1974) :

$$RA = \{p_E (RR-1)\} / \{1 + p_E (RR-1)\} \quad (2)$$

c'est-à-dire comme une fonction à la fois de la prévalence de l'exposition dans la population,  $p_E$ , et du risque relatif (ou rapport des taux d'incidence), RR.

Une formulation alternative souligne encore cette double dépendance. En exprimant  $\Pr(D)$  et  $\Pr(D|E)$  comme ci-dessus, le numérateur de la formule (1) peut être réécrit comme :

$$p_E \Pr(D|E) - p_E \Pr(D|E) / RR$$

L'utilisation du théorème de Bayes permet d'exprimer  $\Pr(D|E)$  comme  $\Pr(E|D) \Pr(D) / p_E$ , ce qui conduit à l'expression suivante pour le numérateur de la formule (1) :

$$\Pr(D) p_{E|D} (1 - 1 / RR)$$

On obtient finalement (Miettinen, 1974) :

$$RA = p_{E|D} (RR-1) / RR \quad (3)$$

c'est-à-dire une fonction à la fois de la prévalence de l'exposition chez les sujets atteints de la maladie considérée (cas),  $p_{E|D}$ , et du risque relatif (ou rapport des taux d'incidence), RR.

Ainsi, à une valeur élevée du risque relatif peut correspondre une valeur élevée ou faible du risque attribuable selon la prévalence de l'exposition, ce qui conduit à des conséquences très différentes en terme de santé publique. Une conséquence en est que le risque attribuable n'est en général pas transposable d'une population à une autre car la prévalence d'une exposition peut varier fortement entre des populations différentes dans le temps et dans l'espace. Cette situation diffère de celle observée pour les mesures d'association qui sont en général beaucoup plus transposables d'une population à une autre car la force d'une association est le plus souvent peu variable entre les populations sauf en cas de fortes interactions du facteur d'exposition avec des facteurs environnementaux ou génétiques propres aux différentes populations.

### Valeurs possibles

Quand le facteur d'exposition considéré est un facteur de risque ( $RR > 1$ ), il découle de la définition ci-dessus que le risque attribuable est compris entre 0 et 1. De ce fait, on l'exprime fréquemment sous forme de pourcentage. La valeur du risque attribuable augmente à la fois avec la force de l'association entre l'exposition considérée et la maladie étudiée, mesurée par la quantité RR, et la prévalence de l'exposition dans la population. À une prévalence de l'exposition de 1 (ou 100 %) correspond une valeur du risque attribuable donnée par la quantité  $(RR-1)/RR$ . Par ailleurs, la valeur du risque attribuable tend vers 1 quand le risque relatif (ou rapport des taux d'incidence) tend vers une valeur infiniment élevée à condition que l'exposition soit présente dans la population (c'est-à-dire pour une prévalence non nulle de l'exposition).

Le risque attribuable prend une valeur nulle en l'absence d'association entre l'exposition et la maladie ( $RR = 1$ ) ou en l'absence d'exposition dans la population. Des valeurs négatives du risque attribuable sont possibles pour une exposition protectrice ( $RR < 1$ ). Dans ce cas, le risque attribuable prend des valeurs allant de 0 à  $-\infty$ , ce qui constitue une échelle sur laquelle son interprétation est délicate. Une solution possible est alors d'inverser le codage de l'exposition en échangeant les catégories exposée et non exposée afin de se ramener à la situation où le risque attribuable est positif. Une solution alternative est de considérer une autre mesure d'impact, la fraction préventive ou fraction prévenue (voir ci-dessous).

### **Terminologie et synonymes**

Une certaine confusion dans la terminologie s'est installée du fait de l'utilisation rapportée dans la littérature de pas moins de 16 termes différents pour désigner le risque attribuable (Gefeller, 1990, 1995). Cependant, une recherche bibliographique récente (Uter et Pfahlberg, 1999) a rapporté une relative cohérence dans la terminologie utilisée, les termes de risque attribuable (*attributable risk*) et risque attribuable dans la population (*population attributable risk*) (MacMahon et Pugh, 1970) étant de loin les plus utilisés, suivis par le terme de fraction étiologique (*etiologic fraction*) (Miettinen, 1974). Les termes « pourcentage de risque attribuable » (*attributable risk percentage*) (Cole et MacMahon, 1971), « fraction d'étiologie » (*fraction of etiology*) (Miettinen, 1974), et « fraction attribuable » (*attributable fraction*) (Ouellet et coll., 1979 ; Last, 1983 ; Greenland et Robins, 1988 ; Rothman et Greenland, 1998) sont moins courants. D'autres termes sont très rarement utilisés.

Il faut souligner une source additionnelle de confusion dans la terminologie qui provient de l'utilisation, heureusement rare, par quelques auteurs (MacMahon et Pugh 1970 ; Markush, 1977 ; Schlesselman, 1982) du terme de risque attribuable (*attributable risk*) pour désigner non pas une mesure d'impact mais une mesure d'association particulière, l'excès d'incidence, c'est-à-dire la différence entre les taux d'incidence des sujets exposés et non exposés. Cependant, le contexte permet en général de lever toute ambiguïté.

### **Utilisation et interprétation**

Le risque attribuable est utilisé afin de quantifier l'impact de politiques de prévention primaire de la maladie étudiée ou afin de quantifier la part de l'étiologie de la maladie qui est considérée comme explicable. Il en découle deux types d'interprétation.

#### **Prévention primaire de la maladie**

Alors que les mesures d'association telles que le risque relatif ou l'odds ratio (rapport entre le risque de la maladie divisé par son complémentaire à 1 chez les sujets exposés et la quantité correspondante chez les sujets non exposés) sont utilisées pour évaluer l'association entre exposition et maladie dans une perspective de recherche étiologique, le risque attribuable a une interprétation en santé publique comme la mesure de la fraction de la maladie attribuable à une (ou plusieurs) exposition(s). En conséquence, le risque attribuable est utilisé pour évaluer l'impact potentiel des programmes de prévention primaire ayant pour but d'éliminer l'exposition au sein d'une population. Il est souvent directement assimilé à la fraction de la maladie qui pourrait être supprimée si l'exposition de la population pouvait totalement disparaître.

Cependant, cette interprétation peut être trompeuse car pour être tout à fait correcte, les trois conditions suivantes doivent être remplies (Walter, 1976). Tout d'abord, l'estimation du risque attribuable doit être non biaisée (voir ci-dessous). En second lieu, l'exposition doit être causale plus que simplement associée à la maladie. Enfin, l'élimination de l'exposition ne doit pas avoir d'effet sur la distribution des autres facteurs de risque dans la population. En fait, comme il est difficile de modifier le niveau d'exposition à un facteur d'exposition indépendamment des autres, le changement qui résulte de l'élimination d'un facteur d'exposition sur la présence de la maladie dans la population peut être différent de celui mesuré par l'estimation du risque attribuable. Pour ces raisons, différents auteurs préfèrent utiliser des définitions plus étroites du risque attribuable telles que la part de la maladie qui peut être liée ou associée plutôt qu'attribuable à l'exposition.

Un problème de nature fondamentale ayant trait à la nature de la causalité a été discuté par Greenland et Robins (1988), Robins et Greenland (1989) ainsi que Rothman et Greenland (1998). Ces auteurs prennent en considération la proportion de cas de la maladie pour lesquels l'exposition a joué un rôle étiologique c'est-à-dire les cas pour lesquels l'exposition représente un facteur causal de survenue de la maladie par opposition aux cas pour lesquels l'exposition est seulement présente. Ils nomment cette proportion la fraction étiologique. En considérant les modèles de causalité selon lesquels plusieurs facteurs causals contributifs (et non un seul) doivent être présents simultanément (ou successivement) pour que la maladie puisse survenir, ils montrent que la fraction étiologique ainsi définie diffère du risque attribuable et qu'elle constitue une mesure d'impact plus pertinente. Malheureusement, il est en pratique impossible de distinguer parmi les cas exposés ceux pour lesquels l'exposition a joué un rôle étiologique de ceux pour lesquels elle n'en a pas joué. En conséquence, la fraction étiologique n'est pas estimable en pratique à moins d'hypothèses fortes et en général invérifiables sur les mécanismes d'action du facteur d'exposition ainsi que ses interactions avec d'autres facteurs (Cox, 1984, 1985 ; Seiler, 1986 ; Robins et Greenland, 1989). Dans ce contexte, le risque attribuable reste la mesure la plus utile pour évaluer l'impact potentiel de l'exposition au niveau d'une population et peut servir de guide en pratique pour évaluer et comparer différentes stratégies de prévention primaire.

### **Part explicable de l'étiologie de la maladie**

Plusieurs auteurs ont considéré une interprétation du risque attribuable en terme de recherche étiologique. Selon cette interprétation, si une estimation du risque attribuable, RA, est disponible pour plusieurs facteurs d'exposition conjointement, elle quantifie la part de l'étiologie de la maladie qui peut être considérée comme expliquée, c'est-à-dire attribuable (ou au moins liée) à ces facteurs. En conséquence, son complémentaire par rapport à 1 (ou 100 %), 1-RA, doit représenter une mesure de la proportion de cas de la maladie non

expliqués par ces facteurs d'exposition et donc attribuable à d'autres facteurs de risque (possiblement inconnus). Par exemple, une estimation de 41 % du risque attribuable de cancer du sein a été rapportée pour un âge tardif à la première naissance, la nulliparité, des antécédents familiaux de cancer du sein et un statut socio-économique élevé. Ceci suggère que 59 % des cas de cancer du sein peuvent être attribués à d'autres facteurs de risque (Madigan et coll., 1995).

Un raisonnement similaire sous-tend plusieurs publications célèbres qui présentent le pourcentage de décès par cancer ou de cas incidents de cancer attribuables à des facteurs de risque bien établis et accessibles à la prévention primaire tels que le tabagisme, l'alimentation et l'exposition professionnelle aux cancérogènes. Ces publications donnent l'impression que seule une petite partie des décès par cancer ou des cas de cancer reste expliquée par d'autres facteurs que les principaux facteurs de risque accessibles à la prévention et que le cancer est bien de ce fait une maladie qui peut être prévenue pour l'essentiel (Doll et Peto, 1981 ; Henderson et coll., 1991 ; Ames et coll., 1995 ; Colditz et coll., 1996, 1997). Une telle interprétation doit être considérée avec prudence car les contributions individuelles des différents facteurs de risque ne sont pas additives et leur somme peut dépasser les 100 % (voir plus bas) du fait de la possibilité d'expositions multiples (tabagisme et exposition professionnelle à l'amiante par exemple). De plus, cette interprétation peut être discutée sur la base des modèles de causalité qui considèrent plusieurs facteurs contributifs (voir ci-dessus). Enfin, on peut remarquer que si l'on prend en compte un nouveau facteur de risque en plus de ceux déjà considérés, la catégorie de référence change puisqu'elle est alors définie par l'absence d'exposition au nouveau facteur et aux facteurs antérieurement considérés (Begg, 2001). En raison de ce changement dans la catégorie de référence, le risque attribuable pour le nouveau facteur de risque peut dépasser la quantité 1-RA pour les facteurs de risque antérieurement considérés. Ainsi, si seulement 41 % des cancers du sein peuvent être attribués à quatre facteurs de risque établis dans l'exemple précédent, il est tout à fait concevable que d'autres facteurs de risque de cancer du sein puissent rendre compte d'un risque attribuable de plus de 59 % dans cet exemple.

## Propriétés

Deux propriétés du risque attribuable sont importantes à décrire, la dépendance du niveau de référence et la distributivité.

### Dépendance du niveau de référence

74 Les valeurs du risque attribuable dépendent fortement de la définition du niveau de référence pour l'exposition. Ce niveau correspond soit à l'absence

totale d'exposition soit à un niveau de base pertinent en cas de continuum de l'exposition. Une définition plus restrictive du niveau de référence entraîne une proportion plus élevée d'individus considérés comme exposés. Ainsi, plus le niveau de référence est rendu étroit en n'y incluant pas les sujets les plus exposés (et donc en principe les plus à risque), plus les valeurs du risque attribuable augmentent. Cette propriété a un impact majeur sur les estimations du risque attribuable ainsi que cela a été illustré par Benichou (1991) et Wacholder et coll. (1994). Par exemple, Benichou (1991) obtient une estimation du risque de cancer de l'œsophage attribuable à une consommation d'alcool supérieure ou égale à 80 g/jour (niveau de référence de 0 à 79 g/jour) de 38 % dans le département de l'Îlle-et-Vilaine. Cette estimation passe à 70 % pour une consommation supérieure ou égale à 40 g/jour (en utilisant un niveau de référence de 0 à 39 g/jour). Cette propriété joue un rôle lorsque l'on étudie une exposition continue avec un gradient continu de risque et quand il n'y a pas de choix de seuil qui s'impose clairement. Ainsi, les estimations du risque attribuable sont interprétables et n'ont de sens que lorsqu'elles sont rapportées en référence à un niveau de base clairement défini.

Les estimations ci-dessus du risque attribuable de cancer de l'œsophage en Îlle-et-Vilaine ont été obtenues à partir des données d'une étude cas-témoin conduite dans ce département dans les années 1970. Cette étude a inclus 200 cas de cancer de l'œsophage et 775 témoins sélectionnés aléatoirement sur les listes électorales du département (Tuyns et coll., 1977). L'évaluation de l'association entre la consommation d'alcool, le tabagisme et le cancer de l'œsophage a été illustrée en détail dans l'ouvrage de référence de Breslow et Day (1980) où sont présentées plusieurs approches d'estimation de l'odds ratio avec et sans ajustement sur l'âge. Dans l'illustration actuelle ainsi que dans un travail précédent (Benichou, 1991), quatre niveaux de consommation d'alcool (0-39, 40-79, 80-119 et  $\geq 120$  g/jour) sont considérés de même que trois niveaux de tabagisme (0-9, 10-29,  $\geq 30$  g/jour) et trois groupes d'âge (25-44, 45-54,  $\geq 55$  ans). Il y avait 29, 75, 51 et 45 cas avec respectivement des consommations d'alcool de 0-39, 40-79, 80-119 et  $\geq 120$  g/jour. Les nombres de témoins correspondants étaient respectivement de 386, 280, 87 et 22.

Le premier niveau de référence considéré de 0-79 g/jour inclut 104 cas et 666 témoins, laissant 96 cas et 109 témoins dans la catégorie exposée ( $\geq 80$  g/jour) (tableau 8.I). L'odds ratio brut (non ajusté) est égal à 5,6 ( $96 \times 666 / 104 \times 109$ ). D'après les méthodes décrites ci-dessous, le risque attribuable brut est estimé à 39,5 % pour la consommation d'alcool et environ à 38 % après ajustement sur l'âge et le tabagisme. Le second niveau de référence considéré de 0-39 g/jour est plus restrictif et inclut seulement 29 cas et 286 témoins, laissant 171 cas et 489 témoins dans la catégorie exposée ( $\geq 40$  g/jour) (tableau 8.I). L'odds ratio brut correspondant est estimé à 5,9 ( $171 \times 386 / (29 \times 389)$ ). D'après les méthodes décrites ci-dessous, le

**Tableau 8.1 : Étude cas-témoins sur le cancer de l'œsophage ; nombres de cas et de témoins dans la catégorie de référence et dans la catégorie exposée à une consommation journalière d'alcool selon deux définitions de la catégorie de référence (d'après Tuyns et coll., 1977)**

	Définition plus restrictive de la catégorie de référence (0-39 g/jour)			Définition moins restrictive de la catégorie de référence (0-79 g/jour)		
	Référence (0-39 g/jour)	Exposés (≥ 40 g/jour)	Total	Référence (0-79 g/jour)	Exposés (≥ 80 g/jour)	Total
Cas	29	171	200	104	96	200
Témoins	386	389	775	666	109	775
Total	415	560	975	770	205	975

risque attribuable brut est de 70,9 % et le risque attribuable ajusté est compris entre 70 et 72 %. Cette augmentation marquée résulte principalement de la proportion plus élevée de sujets exposés avec cette définition plus restrictive de la catégorie de référence (50 % au lieu de 14 % de témoins exposés).

### Distributivité

La seconde propriété importante du risque attribuable est la distributivité. Si plusieurs catégories exposées sont considérées au lieu d'une seule, alors la somme des risques attribuables de chaque catégorie exposée est égale au risque attribuable global calculé en combinant ces catégories exposées en une seule quelle que soit la division retenue des catégories exposées, ceci à condition que la catégorie de référence reste la même (Walter, 1976 ; Benichou, 1991 ; Wacholder et coll., 1994). Cette propriété s'applique strictement aux estimations du risque attribuable brutes et aux estimations ajustées calculées sur la base d'un modèle saturé incluant tous les effets principaux et interactions possibles (Benichou, 1991). Elle s'applique de manière approximative aux estimations ajustées qui ne sont pas fondées sur un modèle saturé (Wacholder et coll., 1994). Ainsi, si l'estimation globale est l'objet d'intérêt, il n'y a pas besoin de scinder la catégorie exposée en plusieurs catégories mutuellement exclusives même en présence d'un gradient de risque en fonction du niveau d'exposition. Cependant, si l'impact d'une élimination partielle d'une exposition est la question étudiée, il sera nécessaire d'utiliser le détail des données pour chaque catégorie exposée (Greenland, 2001).

Dans l'exemple ci-dessus, pour la définition de la catégorie de référence de consommation journalière d'alcool la plus restrictive (0-39 g/jour), le risque attribuable brut est estimé à 70,9 %. Les contributions séparées des catégories de 40-79, 80-119 et ≥120 g/jour sont respectivement estimées à 27,0 %, 22,2 % et 21,7 % et leur somme prend la même valeur de 70,9 % qu'en considérant une seule catégorie globale d'exposition. De la même manière,



avec la définition de la catégorie de référence de consommation journalière d'alcool la moins restrictive (0-79 g/jour), le risque attribuable brut est estimé à 39,5 %, les contributions séparées des catégories de 80-119 et  $\geq 120$  g/jour sont respectivement estimées à 18,7 % et 20,8 % et leur somme prend la même valeur de 39,5 % qu'en considérant une seule catégorie globale d'exposition.

## Cas de plusieurs facteurs d'exposition

Le risque attribuable est fréquemment estimé dans un contexte multifactoriel où l'on cherche à évaluer l'impact conjoint et les impacts respectifs de plusieurs facteurs d'exposition associés à la survenue de la maladie. Le problème de la non-additivité des contributions respectives de ces facteurs au risque attribuable se pose alors.

### Non-additivité

Si l'on considère des facteurs d'exposition multiples, il est possible d'estimer des risques attribuables distincts pour chaque facteur d'exposition ainsi que le risque attribuable pour l'ensemble de ces facteurs d'exposition conjointement. Walter (1983) a démontré que la somme des risques attribuables à chaque facteur n'est pas égale au risque attribuable conjoint, à l'exception de deux conditions très particulières. Ces deux conditions sont l'absence d'exposition conjointe aux différents facteurs d'exposition dans la population (par exemple pas d'exposition conjointe au tabac et à l'alcool) et l'effet additif des facteurs d'exposition sur le risque de développer la maladie. Pour deux facteurs d'exposition, cette dernière condition signifie que le risque relatif pour l'exposition aux deux facteurs,  $RR_{12}$ , est relié aux risques relatifs pour les expositions aux facteurs 1 et 2 séparément, soit  $RR_1$  et  $RR_2$  respectivement, par la relation  $(RR_{12} - 1) = (RR_1 - 1) + (RR_2 - 1)$ . Si aucune de ces deux conditions n'est vérifiée, la somme des risques attribuables à chaque facteur diffère du risque attribuable conjoint et cette différence peut être très marquée.

Le tableau 8.II, emprunté à Begg (2001), illustre ce problème. Ce tableau considère deux facteurs d'exposition  $E_1$  et  $E_2$  dont la prévalence dans la population de chaque catégorie conjointe d'exposition est de 0,25. Chacun de ces facteurs d'exposition multiplie le risque de développer la maladie par 9 avec un effet conjoint multiplicatif si bien que le risque est multiplié par 81 en cas d'exposition conjointe à ces deux facteurs. En utilisant la formule (1) ou la formule (2) indifféremment, on obtient un risque attribuable de 80 % à la fois pour le facteur  $E_1$  et pour le facteur  $E_2$  séparément. En effet, avec la formule (2) par exemple, le risque attribuable pour le facteur  $E_1$  vaut :

$$RA_1 = 0,50 \times (9-1) / \{1 + 0,50 \times (9-1)\} = 0,80$$

soit  $RA_1 = 80\%$  et il en va de même pour le facteur  $E_2$ , le problème étant totalement symétrique ici. On constate que la somme des risques attribuables séparés pour les facteurs  $E_1$  et  $E_2$ , soit  $RA_1 + RA_2$ , ne peut être égale au risque attribuable conjoint pour les facteurs  $E_1$  et  $E_2$  puisque cette somme dépasse  $100\%$  ! Le risque attribuable conjoint pour les facteurs  $E_1$  et  $E_2$  peut être obtenu en utilisant la formule (1). Il vaut :

$$RA_{12} = \{\Pr(D) - \Pr(D|\bar{E})\} / \Pr(D)$$

ce qui est équivalent à :

$$RA_{12} = 1 - \Pr(D|\bar{E}) / \Pr(D)$$

Dans cette expression,  $\Pr(D|\bar{E})$  est le risque de développer la maladie chez les sujets qui ne sont exposés ni à  $E_1$  ni à  $E_2$ , soit  $0,01$ . La probabilité  $\Pr(D)$  représente le risque de développer la maladie dans la population, soit, en tenant compte des prévalences conjointes des facteurs d’exposition  $E_1$  et  $E_2$ , la probabilité donnée par :

$$\Pr(D) = 0,25 \times (0,81 + 0,09 + 0,09 + 0,01) = 0,25$$

Ainsi, le risque attribuable conjoint pour les facteurs  $E_1$  et  $E_2$  vaut :

$$RA_{12} = 1 - 0,01 / 0,25 = 0,96$$

soit  $RA_{12} = 96\%$ , ce qui est évidemment inférieur à la somme  $RA_1 + RA_2$ . Le problème de non-additivité provient du fait qu’en formant la somme  $RA_1 + RA_2$ , on ne considère pas les mêmes niveaux de référence que lorsque l’on considère le risque attribuable conjoint  $RA_{12}$ . Pour ce dernier, le niveau de référence est constitué par la catégorie correspondant à l’absence d’exposition à  $E_1$  et à  $E_2$ . Pour le risque attribuable au facteur  $E_1$ , soit  $RA_1$ , le niveau de référence correspond à l’absence d’exposition à  $E_1$  seul et inclut donc des sujets exposés aussi bien que non exposés à  $E_2$  (en proportions égales dans cet exemple). De même, pour le risque attribuable au facteur  $E_2$ , soit  $RA_2$ , le niveau de référence correspond à l’absence d’exposition à  $E_2$  seul et inclut donc des sujets exposés aussi bien que non exposés à  $E_1$  (en proportions égales dans cet exemple). Ce problème conduit à comptabiliser la contribution de la catégorie des sujets exposés conjointement à  $E_1$  et à  $E_2$

**Tableau 8.II : Illustration du phénomène de non-additivité des risques attribuables pour deux facteurs d’exposition  $E_1$  et  $E_2$  et des risques multiplicatifs**

Exposition au facteur $E_1$	Exposition au facteur $E_2$	Prévalence	Risque relatif	Risque	Risque en l’absence du facteur $E_1$	Risque en l’absence du facteur $E_2$
oui	oui	0,25	81	0,81	9	9
oui	non	0,25	9	0,09	1	9
non	non	0,25	9	0,09	9	1
non	non	0,25	1	0,01	1	1

plus d'une fois dans la somme  $RA_1 + RA_2$  et explique l'inadéquation du calcul  $RA_1 + RA_2$  sauf dans les cas particuliers décrits par Walter (1983).

### Solutions proposées - Risque attribuable séquentiel

Parce que la propriété de non-additivité est quelque peu contraire à l'intuition et peut générer des interprétations erronées, trois approches alternatives ont été suggérées. La première approche est fondée sur les méthodes de décomposition de variance (Begg et coll., 1998) plutôt que sur l'estimation du risque attribuable et ne s'applique donc pas directement ici. La seconde approche est basée sur l'estimation de la probabilité de causalité (*probability of causation*) de chaque exposition ce qui est pertinent dans les procédures judiciaires ou de compensation où il s'agit de déterminer la probabilité que la maladie d'un individu donné ayant été exposé à plusieurs facteurs de risque soit due à l'un de ces facteurs en particulier, par exemple la probabilité que le cancer bronchique d'un individu fumeur et exposé professionnellement à l'amiante soit due à son exposition professionnelle à l'amiante (Cox 1984, 1985 ; Lagakos et Mosteller, 1986 ; Seiler, 1986 ; Seiler et Scott, 1987 ; Benichou, 1993 ; McElduff et coll., 2002 ; Llorca et Delgado-Rodriguez, 2004). Cette approche est individuelle et non populationnelle et n'est donc pas directement utilisable ici.

La troisième approche est fondée sur une extension du concept de risque attribuable (Eide et Gefeller 1995 ; Land et coll., 2001) et est donc plus directement pertinente dans le contexte considéré ici. Elle s'appuie sur des techniques de partition (Land et Gefeller, 1997 ; Gefeller et coll., 1998) et conserve le cadre conceptuel de l'estimation du risque attribuable en introduisant la notion de risque attribuable séquentiel qui généralise celle de risque attribuable. Le principe est de définir un ordre parmi les expositions considérées. Ensuite, la contribution de chaque exposition est évaluée de manière séquentielle selon ce classement. La contribution de l'exposition classée 1 est calculée comme le risque attribuable standard pour cette exposition séparément. La contribution de la seconde exposition est obtenue comme la différence entre le risque attribuable conjoint estimé pour les deux premières expositions et le risque attribuable estimé pour la première exposition seule. La contribution de la troisième exposition est alors la différence entre le risque attribuable conjoint estimé pour les trois premières expositions et le risque attribuable conjoint pour les deux premières expositions... Un vecteur multidimensionnel représentant les contributions de chaque exposition est ainsi obtenu.

L'estimation de ces contributions est utile dans le cadre d'un programme de prévention potentiel qui considérerait l'élimination successive plutôt que simultanée des expositions auxquelles est soumise la population. Ainsi, chaque étape renseigne sur la contribution additionnelle de l'élimination d'une exposition alors que les expositions précédemment considérées ont été éliminées. Après un certain nombre d'étapes, les contributions additionnelles

peuvent devenir très faibles, indiquant qu'il n'y plus de raisons de considérer d'étapes supplémentaires. Par construction, la somme des contributions de chaque facteur est égale au risque attribuable conjoint pour l'ensemble des expositions considérées, ce qui élimine le problème de la non-additivité. La contribution de chaque facteur d'exposition dépend de l'ordre considéré des expositions. Les ordres les plus utiles à considérer dépendent des possibilités pratiques de mise en œuvre des programmes de prévention potentiels dans une population donnée. Des contributions moyennes, appelées risques attribuables partiels peuvent être obtenues pour chaque facteur d'exposition en calculant la moyenne des contributions pour l'ensemble de tous les ordres possibles (Eide et Gefeller, 1995). Des méthodes pour visualiser les risques attribuables séquentiels et partiels ont été élaborées par Eide et Heuch (2001). Une illustration en est présentée sur la figure 8.1. Land et coll. (2001) présentent une revue détaillée des propriétés et de l'interprétation des risques attribuables séquentiels et partiels.

Pour reprendre l'exemple du cancer de l'œsophage, le tabagisme est également un facteur de risque connu et important du cancer de l'œsophage en plus de l'alcool. Il est donc important d'estimer l'impact du tabagisme et l'impact conjoint du tabagisme et de la consommation d'alcool sur la survenue du cancer de l'œsophage par rapport à l'impact de la consommation d'alcool seule. En utilisant la première catégorie (0-9 g/jour) comme catégorie de référence du niveau de tabagisme, il y a 78 cas dans le niveau référence de tabagisme, 122 cas dans la catégorie exposée (c'est-à-dire,  $\geq 10$  g/jour), 447 témoins dans la catégorie de référence et 328 témoins dans la catégorie exposée. À partir de ces données, l'odds ratio brut pour un tabagisme d'au moins 10 g/jour est estimé à 2,1 et le risque attribuable brut à 32,4 %. Comme il y a 9 cas et 252 témoins dans la catégorie exposée conjointement à l'alcool et au tabagisme (0-39 g/jour d'alcool et 0-9 g/jour de tabac), l'odds ratio conjoint brut est estimé à 10,2 et le risque attribuable brut conjoint pour une consommation d'alcool d'au moins 40 g/jour ou un tabagisme d'au moins 10 g/jour est estimé à 86,2 %.

De plus, le risque attribuable brut pour une consommation d'alcool d'au moins 40 g/jour est estimé à 70,9 % (voir plus haut). Si l'on considère d'abord l'élimination de la consommation d'alcool supérieure à 39 g/jour, suivie de l'élimination du tabagisme supérieur à 9 g/jour, le risque attribuable séquentiel est estimé à 70,9 % pour une consommation quotidienne élevée d'alcool et de  $86,2 - 70,9 = 15,3$  % pour un tabagisme important, une fois la consommation quotidienne d'alcool éliminée. L'impact additionnel de l'élimination du tabagisme important apparaît donc assez limité (figure 8.1a). Si l'on considère le second ordre possible, c'est-à-dire l'élimination du tabagisme important en premier, le risque attribuable séquentiel est estimé à 32,4 % pour le tabagisme important et à  $86,2 - 32,4 = 53,8$  % pour la consommation élevée d'alcool une fois le tabagisme important préalablement

éliminé. L'impact additionnel de l'élimination de la consommation quotidienne élevée d'alcool reste majeur (figure 8.1b). Un résumé de ces résultats est donné par les risques attribuables partiels pour la consommation élevée d'alcool et le tabagisme important qui sont respectivement de 62,4 % et 23,9 %, traduisant ainsi l'impact plus important de la consommation d'alcool dans la survenue du cancer de l'œsophage.

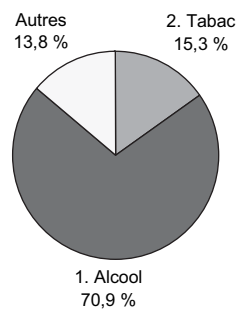


Figure 8.1a

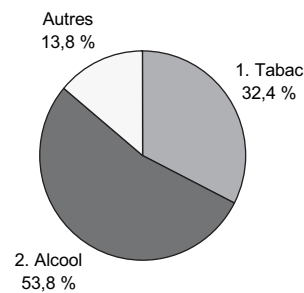


Figure 8.1b

**Figure 8.1 : Risque attribuable séquentiel pour une consommation élevée d'alcool (> 80 g/jour) et un tabagisme élevé (> 10 g/jour) pour deux ordres différents d'élimination (figure 8.1a : alcool puis tabac ; figure 8.1b : tabac puis alcool). Données cas-témoins sur le cancer de l'œsophage (Tuyns, et coll., 1977)**

## Estimation

Le risque attribuable peut être estimé à partir des principaux types d'études épidémiologiques.

### Principes de base de l'estimation

Le risque attribuable peut être estimé à partir des études de cohorte puisque tous les termes des formules (1), (2) et (3) peuvent être obtenus directement à partir de ces études. Dans les études cas-témoins, les risques ou les taux d'incidence propres à chaque niveau d'exposition ne sont pas accessibles à moins que les données soient complétées par des données de suivi ou des données d'incidence dans la population. Il faut donc s'appuyer sur des estimations d'odds ratios, utiliser la formule (2) et estimer la prévalence de l'exposition dans la population,  $p_E$ , à partir de la proportion de sujets exposés chez les témoins, en faisant l'hypothèse d'une maladie rare (hypothèse également impliquée dans l'estimation des odds ratios plutôt que des risques relatifs). Pour l'estimation des risques attribuables bruts, l'odds ratio est calculé par la formule  $ad/bc$  et  $p_E$  par  $c/(c + d)$ , où  $a$ ,  $b$ ,  $c$  et  $d$  sont respectivement les nombres de cas exposés, de cas non exposés, de témoins exposés et de

témoins non exposés. Une autre alternative est d'utiliser la formule (3), dans laquelle la prévalence de l'exposition chez les sujets atteints de la maladie,  $p_{E|D}$ , peut être estimée directement à partir des cas par  $a/(a + b)$  et le risque relatif de nouveau par l'odds ratio ( $ad/bc$ ). Quelle que soit l'équation utilisée, le résultat se traduit par la formule  $(ad-bc)/\{d(a + b)\}$  pour l'estimation du risque attribuable brut.

Des estimateurs de la variance sont disponibles ce qui permet d'obtenir des intervalles de confiance pour le risque attribuable. Les mérites respectifs d'intervalles de confiance basés ou non sur des transformations mathématiques (logarithmique ou logistique) ont été discutés dans la littérature (Walter, 1975, Leung et Kupper, 1981, Whittemore, 1982). Des revues détaillées des principes de base d'estimation du risque attribuable pour différents types d'études épidémiologiques ont été présentées (Walter, 1976, Benichou, 2000a, 2001).

Pour reprendre l'exemple du cancer de l'œsophage, pour la définition la plus restrictive de la catégorie de référence de consommation quotidienne d'alcool (0-79 g/jour), le risque attribuable brut est calculé de la manière suivante :

$$(171 \times 386 - 29 \times 389) / (386 \times 200) = 0,709$$

ou 70,9 %. L'écart-type est estimé à 0,051 ou 5,1 %. Les intervalles de confiance à 95 % correspondants pour le risque attribuable sont respectivement de [60,9-80,9 %] (absence de transformation), [58,9-79,4 %] (transformation logarithmique), et [60,0-79,8 %] (transformation logistique), trois résultats très similaires dans cet exemple.

### Nécessité de l'estimation ajustée

Comme c'est le cas pour les mesures d'association, les estimations brutes (non ajustées) du risque attribuable peuvent être invalides (Miettinen, 1974 ; Walter, 1976, 1980, 1983). Les conditions précises, sous lesquelles l'estimation ajustée du risque attribuable qui tient compte de la distribution et des effets des autres facteurs, est différente de l'estimation brute qui n'en tient pas compte ont été déterminées par Walter (1980). Si  $E$  et  $X$  sont deux facteurs dichotomiques et si l'on souhaite calculer le risque attribuable à l'exposition  $E$ , alors le résultat suivant s'applique. Les estimations ajustée et non ajustée du risque attribuable coïncident (c'est-à-dire, le risque attribuable brut n'est pas biaisé) si et seulement si (a)  $E$  et  $X$  sont indépendants ou (b) l'exposition à  $X$  seule n'augmente pas le risque de survenue de la maladie. Lorsque l'on considère un (ou plusieurs) facteurs polytomiques  $X$  formant  $J$  niveaux ( $J > 2$ ), les conditions (a) et (b) peuvent être étendues à une série de conditions analogues suffisantes.

L'importance des biais varie en fonction de l'ampleur de l'écart aux conditions (a) et (b). Bien qu'aucune étude numérique systématique du biais du

risque attribuable brut (non ajusté) n'ait été réalisée, Walter (1980) donne un exemple révélateur d'une étude cas-témoins qui évalue l'association entre l'alcool, le tabac et un cancer des voies orales. Dans cette étude, des biais positifs importants sont observés pour les estimations brutes des risques attribuables, avec une très grande différence entre les estimations brutes et ajustées, à la fois pour le tabagisme (51,3 % *versus* 30,6 %, une différence absolue de 20,7 % et une différence relative de 68 %) et la consommation d'alcool (52,2 % *versus* 37,0 %, une différence absolue de 15,2 % et relative de 48 %).

Il paraît donc indispensable d'ajuster pour les facteurs de confusion connus ou suspectés de l'être de manière similaire à ce qui est réalisé pour l'estimation des mesures d'association. Par ailleurs, il faut considérer avec prudence les estimations non ajustées du risque attribuable qui sont rapportées dans la littérature.

### Estimation ajustée - Méthodes de stratification et de régression

Plusieurs approches d'estimation ajustée ont été proposées. L'approche la plus générale est basée sur l'utilisation de modèles de régression. Elle repose sur l'expression de la formule suivante du risque attribuable (Bruzzi et coll., 1985, Benichou, 1991) :

$$RA = 1 - \sum_{j=1}^J \sum_{i=0}^I \rho_{ij} RR_{ij}^{-1}$$

Chaque terme  $\rho_{ij}$  représente la proportion d'individus malades (cas) ayant un niveau  $i$  d'exposition ( $i = 0$  pour le niveau de référence,  $i = 1, \dots, I$  pour les niveaux exposés) et un niveau  $j$  des facteurs d'ajustement (facteurs de confusion). Ces termes peuvent être estimés à partir de données d'études de cohorte ou d'études cas-témoins en utilisant les proportions observées de sujets exposés chez les cas. Chaque terme  $RR_{ij}^{-1}$  représente l'inverse du risque relatif, du rapport des taux d'incidence ou de l'odds ratio selon le contexte, pour le niveau  $i$  d'exposition à un niveau  $j$  donné des facteurs d'ajustement. Ces termes peuvent être estimés à partir des modèles de régression pour des données d'études de cohorte ou cas-témoins. Selon le type d'étude, les modèles de régression de Poisson, logistique conditionnel ou inconditionnel, peuvent être utilisés. Grâce à ces modèles, les estimations du risque attribuable sont ajustées sur des facteurs de confusion et peuvent également incorporer des termes d'interaction entre ces facteurs de confusion et le (ou les) facteur(s) d'exposition considéré(s). Des estimateurs de variance spécifique sont disponibles et permettent d'estimer des intervalles de confiance pour les risques attribuables (Benichou et Gail, 1989, 1990).

Cette approche par régression inclut l'approche non ajustée comme cas particulier ainsi que les deux approches ajustées basées sur des méthodes de stratification et offre des options additionnelles (Benichou, 1991). L'approche non ajustée correspond aux modèles pour qui ignorent les facteurs

de confusion. L'approche stratifiée de Mantel-Haenszel (Greenland, 1984, 1987 ; Kuritz et Landis, 1987, 1988a, b) correspond aux modèles incluant l'exposition et les facteurs de confusion mais sans aucun terme d'interaction entre l'exposition et les facteurs de confusion. L'approche stratifiée par somme pondérée (Walter, 1976 ; Whittemore, 1982, 1983) correspond aux modèles saturés où tous les termes d'interactions possibles entre l'exposition et les facteurs de confusion sont inclus. Des modèles intermédiaires existent, par exemple des modèles prenant en compte l'interaction entre l'exposition et un seul facteur de confusion, ou des modèles dans lesquels les effets principaux de plusieurs facteurs de confusion ne sont pas modélisés par une approche saturée.

En revenant à l'exemple du cancer de l'œsophage, avec la définition la plus restrictive de la catégorie de référence pour la consommation quotidienne d'alcool, un modèle logistique inconditionnel avec deux paramètres, un paramètre général « d'intercept » et un paramètre pour la consommation élevée d'alcool, peut être utilisé en ignorant le tabagisme et l'âge. L'odds ratio estimé non ajusté est de 5,9 comme plus haut. La formule donnée ci-dessus pour 1-RA se réduit dans ce cas à une seule somme avec deux termes ( $i = 0,1$ ) correspondant respectivement aux catégories non exposée et exposée. Le risque attribuable non ajusté est estimé à 70,9 % (écart-type de 5,1 %), identique au risque attribuable brut estimé plus haut. En ajoutant huit termes pour le tabagisme et l'âge dans le modèle logistique, l'adéquation du modèle est significativement améliorée ( $p < 0,001$ ) et permet d'estimer un odds ratio ajusté de 6,3 puis un risque attribuable ajusté de 71,6 % (écart-type de 5,0 %), similaire à ce que donnerait la méthode de stratification de Mantel-Haenszel. En ajoutant deux termes pour l'interaction du tabagisme avec la consommation d'alcool, le risque attribuable estimé prend la valeur légèrement plus faible de 70,3 % (écart-type de 5,4 %). Enfin, en ajoutant six paramètres de plus qui permettent de tenir compte des interactions deux à deux de la consommation d'alcool avec le niveau conjoint d'âge et de tabagisme, on aboutit à un modèle complètement saturé dans lequel neuf odds ratios différents pour la consommation d'alcool sont estimés tout comme dans l'approche stratifiée de somme pondérée. Le risque attribuable est alors peu modifié avec une valeur estimée de 70,0 %, identique à celle qui serait obtenue avec l'approche stratifiée de somme pondérée (écart-type de 5,6 %).

Des revues détaillées concernant l'estimation ajustée du risque attribuable sont disponibles dans la littérature (Benichou, 1991, 2001 ; Gefeller, 1992 ; Coughlin et coll., 1994).

## **Autres mesures d'impact**

84 D'autres mesures d'impact que le risque attribuable ont été proposées.



### Fractions préventive et prévenue

Si l'on considère une exposition protectrice ou une intervention préventive, une alternative appropriée au risque attribuable est la fraction prévenue ou fraction préventive, FP, définie par le rapport (Miettinen, 1974) :

$$FP = \{\text{Pr}(D|\bar{E}) - \text{Pr}(D)\} / \text{Pr}(D|\bar{E}) \quad (4)$$

Dans cette formule  $\text{Pr}(D)$  est la probabilité de survenue de la maladie dans une population qui comporte des individus exposés ( $E$ ) et non exposés ( $\bar{E}$ ), et  $\text{Pr}(D|\bar{E})$  est la probabilité hypothétique de la maladie dans la même population mais dont l'exposition (protectrice) serait absente. En fonction du contexte, ces probabilités font référence au risque de la maladie ou peuvent être remplacées par le taux d'incidence.

La fraction prévenue ou préventive FP peut s'écrire :

$$FP = p_E (1-RR) \quad (5)$$

qui est fonction à la fois de la prévalence de l'exposition  $p_E$ , et du risque relatif. Ainsi une association forte entre exposition et maladie peut correspondre à une valeur élevée ou faible de la fraction prévenue ou préventive FP du fait de sa dépendance de la prévalence de l'exposition, tout comme pour le risque attribuable. La fraction FP n'est donc pas habituellement transposable d'une population à une autre, tout comme le risque attribuable. Comme pour le risque attribuable également, il peut être utile de comparer la valeur estimée de la fraction FP dans différents sous-groupes de sujets afin de cibler les efforts de prévention sur les sous-groupes où l'impact est susceptible d'être le plus important.

Pour un facteur protecteur ( $RR < 1$ ), la valeur de la fraction FP se situe entre 0 et 1 et augmente avec la prévalence de l'exposition et la force de l'association entre exposition et maladie.

La fraction FP mesure l'impact d'une association entre une exposition protectrice et une maladie au niveau de la population tout entière. L'interprétation en terme de santé publique porte sur la proportion de cas évités (fraction prévenue) grâce à l'introduction d'une exposition protectrice ou d'une intervention préventive dans la population, parmi la totalité des cas qui se seraient développés en l'absence de cette exposition protectrice ou de cette intervention préventive (évaluation *a posteriori*). D'autre part, il est possible d'évaluer les programmes de prévention *a priori* en mesurant la proportion de cas qui seraient potentiellement évités (fraction préventive) si une exposition protectrice ou une intervention préventive était introduite *de novo* dans la population (Gargiullo et coll., 1995). Toutefois, ces interprétations sont sujettes aux mêmes limitations que les interprétations du risque attribuable.

Le risque attribuable RA et la fraction FP sont mathématiquement interdépendants (Walter, 1976) à travers la relation :

$$1 - FP = 1 / (1 - RA) \quad (6) \quad 85$$

Cette équation montre que, pour un facteur protecteur, la fraction FP diffère généralement du risque attribuable RA estimé en inversant le codage de l'exposition. Ceci est en accord avec les définitions respectives des quantités RA et FP. Si le risque attribuable, avec un codage inversé, mesure la réduction potentielle du risque de survenue de la maladie si tous les sujets de la population devenaient exposés, la fraction FP mesure la réduction potentielle du risque de survenue de la maladie résultant de l'introduction de l'exposition dans une population initialement non exposée (Bénichou, 2000b).

À partir de l'équation (6), il apparaît que l'estimation de la fraction FP pose des problèmes identiques à celle du risque attribuable. En particulier, des méthodes d'estimation ajustée ont été proposées basées sur les approches de stratification de Mantel-Haenszel (Greenland, 1987) et de la somme pondérée (Gargiullo et coll., 1995).

### Fraction d'impact généralisée

La fraction d'impact généralisée (FIG) ou fraction attribuable généralisée a été définie par Walter (1980) et Morgenstern et Bursic (1982) comme le rapport :

$$\text{FIG} = \{\text{Pr}(D) - \text{Pr}^*(D)\} / \text{Pr}(D) \quad (7)$$

Dans ce rapport, les termes  $\text{Pr}(D)$  et  $\text{Pr}^*(D)$  correspondent aux probabilités respectives de la maladie dans la population avec la distribution actuelle de l'exposition et avec une distribution modifiée de l'exposition. Comme pour le risque attribuable et la fraction prévenue ou préventive, ces probabilités décrivent le risque de la maladie ou peuvent être remplacées par les taux d'incidence selon le contexte.

La fraction d'impact généralisée dépend non seulement de l'association entre l'exposition et la maladie et de la distribution actuelle de l'exposition (plutôt de la seule prévalence de l'exposition), mais aussi de la distribution modifiée  $\text{Pr}^*(D)$  considérée. C'est donc une mesure générale d'impact qui inclut le risque attribuable et la fraction FP comme cas particuliers. Le risque attribuable considère la différence entre la distribution actuelle de l'exposition et une distribution modifiée définie par l'absence d'exposition. La fraction FP considère la différence entre une distribution définie par l'absence d'exposition et la distribution actuelle de l'exposition dans la population (fraction prévenue) ou l'absence d'exposition actuelle et une distribution cible d'exposition (fraction préventive).

La fraction d'impact généralisée peut être interprétée comme la réduction fractionnelle de l'incidence de la maladie qui résulterait du changement de la distribution actuelle en une distribution modifiée de l'exposition dans la population. Ainsi, elle est utile pour évaluer les programmes de prévention ou les interventions qui ciblent soit tous les sujets soit seulement les sujets à des niveaux spécifiques d'exposition et qui visent à modifier ou réduire

l'exposition sans nécessairement l'éliminer totalement. Par exemple, des interventions peuvent s'adresser seulement aux gros fumeurs plutôt qu'à tous les fumeurs. Le risque attribuable correspond au cas particulier de l'élimination de l'exposition par la considération d'une distribution modifiée de l'exposition réduite à un seul point, tous les sujets devenant non exposés. D'autre part, la fraction d'impact généralisée peut être utilisée pour évaluer l'augmentation de l'incidence d'une maladie résultant de modifications de l'exposition dans une population, comme par exemple l'augmentation de l'incidence du cancer du sein comme résultat de la maternité plus tardive dans les cohortes d'âge plus récentes (Kleinbaum et coll., 1982). Les limites de telles interprétations sont les mêmes que pour le risque attribuable et les fractions prévenue et préventive.

La fraction d'impact généralisée a été utilisée par exemple par Lubin et Boice (1989) qui ont mesuré l'impact sur le cancer du poumon d'une modification de la distribution de l'exposition au radon qui consiste à tronquer la distribution selon différents seuils et par Wahrendorf (1987) qui a examiné l'impact de différents changements dans les habitudes alimentaires sur les cancers colorectaux et de l'estomac.

Les problèmes et méthodes d'estimation sont similaires à ceux concernant le risque attribuable et la fraction FP. Cependant, une différence possible consiste dans la nécessité qu'il peut y avoir à considérer la nature continue des expositions plutôt que de les catégoriser pour définir la modification de la distribution considérée, par exemple une réduction identique de l'exposition à chaque niveau (Benichou et Gail, 1990). Drescher et Becher (1997) ont proposé une extension de l'approche ajustée d'estimation basée sur les modèles de régression (Bruzzi et coll., 1985 ; Greenland et Drescher, 1993) pour estimer la fraction d'impact généralisée dans des études cas-témoins et ont considéré l'exposition continue de même que l'exposition par catégorie.

### Années de vie perdues

Le nombre d'années de vie perdues ou d'années potentielles de vie perdues (APVP) pour une cause donnée de mortalité est une mesure définie par la différence entre l'espérance de vie actuelle d'une population et l'espérance de vie potentielle après élimination de cette cause de mortalité (Smith, 1998). Par exemple, on peut s'intéresser aux APVP dues au cancer de la prostate chez les hommes, au cancer du sein chez les femmes ou au cancer en général chez les hommes et les femmes. Les méthodes d'estimation des APVP sont basées sur des calculs de tables de mortalité. Les APVP totales au niveau de la population ou les APVP moyennes par personne peuvent être estimées. Par exemple, le rapport récent du réseau de registres américains *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) a estimé que 8,4 millions d'années de vie ont été perdues du fait du cancer dans la population américaine en 2001 (pour les deux sexes, toutes ethnies confondues), avec une moyenne de 15,1 ans d'années de vie perdues par personne. Les chiffres correspondants

sont de 779 900 années de vie perdues pour le seul cancer du sein chez les femmes, soit 18,8 ans en moyenne par personne, et 275 200 années de vie perdues, soit 9,0 ans en moyenne par personne pour le seul cancer de la prostate chez les hommes (Ries et coll., 2004).

Les APVP représentent une évaluation de l'impact d'une maladie donnée. Elles ne sont donc pas directement interprétables comme une mesure de l'impact d'une exposition, excepté peut-être pour les pathologies avec un facteur de risque dominant, comme l'exposition à l'amiante pour le mésothéliome ou au papilloma virus pour le cancer du col utérin.

Cependant, il est possible d'obtenir une mesure correspondante de l'impact pour une exposition donnée en convertissant les APVP dues à une cause particulière de mortalité en APVP dues à une exposition particulière (Robins et Greenland, 1991). L'estimation des APVP liées à une exposition est obtenue en appliquant une valeur estimée du risque attribuable à cette exposition à des APVP liées à une pathologie spécifique, c'est-à-dire en calculant le produit des APVP par le risque attribuable à l'exposition. Avec cette méthode, plusieurs causes de mortalité doivent en général être prises en compte. Par exemple, les contributions du mésothéliome et du cancer bronchique nécessitent d'être additionnées afin d'obtenir les APVP totales liées à l'exposition professionnelle à l'amiante. À l'inverse du risque attribuable qui mesure l'impact de l'exposition sur l'incidence (voire la mortalité) d'une pathologie, les APVP mesurent cet impact sur une échelle d'espérance de vie. Comme pour le risque attribuable, l'impact d'une exposition donnée mesuré par les APVP dépend de la prévalence de l'exposition dans la population et de la force de l'association entre l'exposition et la maladie. De plus, cet impact dépend aussi fortement de la distribution des âges auxquels surviennent les maladies associées à l'exposition ainsi que de leur mortalité associée.

**En conclusion**, l'estimation du risque attribuable à différents facteurs environnementaux dans la survenue de cancers représente une aide indéniable pour définir des actions prioritaires en prévention primaire dans des populations où la prévalence de l'exposition est connue. Intégrant la force de l'association et la prévalence de l'exposition dans la population, le risque attribuable permet d'évaluer et de comparer l'impact potentiel de différentes stratégies de prévention primaire.

## BIBLIOGRAPHIE

AMES BN, GOLD LS, WILLETT WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **254** : 1131-1138

BEGG CB. The search for cancer risk factors : When can we stop looking ? *Am J Public Health* 2001, **91** : 360-364

- BEGG CB, SATAGOPAN JM, BERWICK M. A new strategy for evaluating the impact of epidemiologic risk factors for cancer with applications to melanoma. *J Am Stat Assoc* 1998, **93** : 415-426
- BENICHOU J. Methods of adjustment for estimating the attributable risk in case-control studies : a review. *Stat Med* 1991, **10** : 1753-1773
- BENICHOU J. Methods of adjustment for estimating the attributable risk in case-control studies : a review (letter). *Stat Med* 1993, **12** : 94-96
- BENICHOU J. Attributable risk. In : Encyclopedia of epidemiologic methods. GAIL MH, BENICHOU J. (eds), Wiley, Chichester, 2000a : 50-63
- BENICHOU J. Preventable fraction. In : Encyclopedia of epidemiologic methods. GAIL MH, BENICHOU J. (eds), Wiley, Chichester, 2000b : 736-737
- BENICHOU J. A review of adjusted estimators of the attributable risk. *Stat Methods Med Res* 2001, **10** : 195-216
- BENICHOU J, GAIL MH. Variance calculations and confidence intervals for estimates of the attributable risk based on logistic models. *Biometrics* 1990, **46** : 991-1003
- BRESLOW NE, DAY NE. Statistical methods in cancer research. Vol 1 : The analysis of case-control studies. International Agency for Research on Cancer Scientific Publications 1980, N° 32, Lyon
- BRUZZI P, GREEN SB, BYAR DP, BRINTON LA, SCHAIRER C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985, **122** : 904-914
- COLDITZ G, DEJONG W, HUNTER D, TRICHOPOULOS D, WILLETT W. Harvard report on cancer prevention, vol 1. *Cancer Causes Control* 1996, **7** : S3-S59
- COLDITZ G, DEJONG W, HUNTER D, TRICHOPOULOS D, WILLETT W. Harvard report on cancer prevention, vol 2. *Cancer Causes Control* 1997, **8** : S1-S50
- COLE P, MACMAHON B. Attributable risk percent in case-control studies. *Br J Prev Soc Med* 1971, **25** : 242-244
- COUGHLIN SS, BENICHOU J, WEED DL. Attributable risk estimation in case-control studies. *Epidemiol Rev* 1994, **16** : 51-64
- COX LA. Probability of causation and the attributable proportion of risk. *Risk Anal* 1984, **4** : 221-230
- COX LA. A new measure of attributable risk for public health applications. *Manage Sci* 1985, **7** : 800-813
- DOLL R, PETO R. The causes of cancer. Oxford University Press, New York, 1981
- DRESCHER K, BECHER H. Estimating the generalized attributable fraction from case-control data. *Biometrics* 1997, **53** : 1170-1176
- EIDE GE, GEFELLER O. Sequential and average attributable fractions as aids in the selection of preventive strategies. *J Clin Epidemiol* 1995, **48** : 645-655
- EIDE GE, HEUCH I. Attributable fractions : fundamental concepts and their visualization. *Stat Methods Med Res* 2001, **10** : 159-193

GARGIULLO PM, ROTHENBERG R, WILSON HG. Confidence intervals, hypothesis tests, and sample sizes for the prevented fraction in cross-sectional studies. *Stat Med* 1995, **14** : 51-72

GEFELLER O. Theory and application of attributable risk estimation in cross-sectional studies. *Statistica Applicata* 1990, **2** : 323-331

GEFELLER O. Comparison of adjusted attributable risk estimator. *Stat Med* 1992, **11** : 2083-2091

GEFELLER O. Definitions of attributable risk-revisited. *Public Health Rev* 1995, **23** : 343-355

GEFELLER O, LAND M, EIDE GE. Averaging attributable fractions in the multifactorial situation : Assumptions and interpretation. *J Clin Epidemiol* 1998, **51** : 437-451

GREENLAND S. Bias in methods for deriving standardized mortality ratio and attributable fraction estimates. *Stat Med* 1984, **3** : 131-141

GREENLAND S. Variance estimators for attributable fraction estimates, consistent in both large strata and sparse data. *Stat Med* 1987, **6** : 701-708

GREENLAND S. Attributable fractions : bias from broad definition of exposure. *Epidemiology* 2001, **12** : 518-520

GREENLAND S, DRESCHER K. Maximum-likelihood estimation of the attributable fraction from logistic models. *Biometrics* 1993, **49** : 865-872

GREENLAND S, ROBINS JM. Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol* 1988, **128** : 1185-1197

HENDERSON BE, ROSS RK, PIKE MC. Toward the primary prevention of cancer. *Science* 1991, **254** : 1131-1138

KLEINBAUM DG, KUPPER LL, MORGENSTERN H. Epidemiologic research : Principles and quantitative methods. Lifetime Learning Publications, Belmont, 1982

KURITZ SJ, LANDIS JR. Attributable risk estimation from matched-pairs case-control data. *Am J Epidemiol* 1987, **125** : 324-328

KURITZ SJ, LANDIS JR. Summary attributable risk estimation from unmatched case-control data. *Stat Med* 1988a, **7** : 507-517

KURITZ SJ, LANDIS JR. Attributable risk estimation from matched case-control data. *Biometrics* 1988b, **44** : 355-367

LAGAKOS SW, MOSTELLER F. Assigned shares in compensation for radiation-related cancers (with discussion). *Risk Anal* 1986, **6** : 345-380

LAND M, GEFELLER O. A game-theoretic approach to partitioning attributable risks in epidemiology. *Biom J* 1997, **39** : 777-792

LAND M, VOGEL C, GEFELLER O. Partitioning methods for multifactorial risk attribution. *Stat Methods Med Res* 2001, **10** : 217-230

LAST JM. A dictionary of epidemiology. Oxford University Press, New York, 1983

LEUNG HM, KUPPER LL. Comparison of confidence intervals for attributable risk. *Biometrics* 1981, **37** : 293-302

- LEVIN ML. The occurrence of lung cancer in man. *Acta Unio Int contra Cancrum* 1953, **9** : 531-541
- LLORCA J, DELGADO-RODRIGUEZ M. A new way to estimate the contribution of a risk factor in populations avoided nonadditivity. *J Clin Epidemiol* 2004, **57** : 479-483
- LUBIN JH, BOICE JD JR. Estimating Rn-induced lung cancer in the United States. *Health Phys* 1989, **57** : 417-427
- MACMAHON B, PUGH TF. *Epidemiology : Principles and methods*. Little, Brown and Co, Boston, 1970
- MADIGAN MP, ZIEGLER RG, BENICHOU J, BYRNE C, HOOVER RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Nat Cancer Inst* 1995, **87** : 1681-1685
- MARKUSH RE. Levin's attributable risk statistic for analytic studies and vital statistics. *Am J Epidemiol* 1977, **105** : 401-406
- MCELDUFF P, ATTIA J, EWALD B, COCKBURN J, HELLER R. Estimating the contribution of individual risk factors to disease in a person with more than one risk factor. *J Clin Epidemiol* 2002, **55** : 588-592
- MIETTINEN OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 1974, **99** : 325-332
- MORGENSTERN H, BURSIC ES. A method for using epidemiologic data to estimate the potential impact of an intervention on the health status of a target population. *J Community Health* 1982, **7** : 292-309
- OUELLET BL, ROMEDER JM, LANCE JM. Premature mortality attributable to smoking and hazardous drinking in Canada. *Am J Epidemiol* 1979, **109** : 451-463
- RIES LAG, EISNER MP, KOSARY CL, HANKEY BF, MILLER BA, et coll. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2004 (<http://seer.cancer.gov/csr/1975—2001>). Accessed May 21, 2004
- ROBINS JM, GREENLAND S. Estimability and estimation of excess and etiologic fractions. *Stat Med* 1989, **8** : 845-859
- ROBINS JM, GREENLAND S. Estimability and estimation of expected years of life lost due to hazardous exposures. *Stat Med* 1991, **8** : 845-859
- ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998
- SCHLESSELMAN JJ. *Case-control studies. Design, conduct and analysis*. Oxford University Press, New York, 1982
- SEILER FA. Attributable risk, probability of causation, assigned shares, and uncertainty. *Environ Int* 1986, **12** : 635-641
- SEILER FA, SCOTT BR. Mixture of toxic agents and attributable risk calculations. *Risk Anal* 1987, **7** : 81-89
- SMITH L. Person-years of life lost. In : *Encyclopedia of biostatistics*. ARMITAGE P, COLTON T. (eds), Wiley, Chichester, 1998 : 3324-3325

- TUYNS AJ, PEQUIGNOT G, JENSEN OM. Le cancer de l'œsophage en Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac. *Bul Cancer* 1977, **64** : 45-60
- UTER W, PFAHLBERG A. The concept of attributable risk in epidemiological practice. *Biom J* 1999, **41** : 985-999
- WACHOLDER S, BENICHOU J, HEINEMAN EF, HARTGE P, HOOVER RN. Attributable risk : Advantages of a broad definition of exposure. *Am J Epidemiol* 1994, **140** : 303-309
- WAHRENDORF J. An estimate of the proportion of colo-rectal and stomach cancers which might be prevented by certain changes in dietary habits. *Int J Cancer* 1987, **40** : 625-628
- WALTER SD. The distribution of Levin's measure of attributable risk. *Biometrika* 1975, **62** : 371-374
- WALTER SD. The estimation and interpretation of attributable risk in health research. *Biometrics* 1976, **32** : 829-849
- WALTER SD. Prevention for multifactorial diseases. *Am J Epidemiol* 1980, **112** : 409-416
- WALTER SD. Effects of interaction, confounding and observational error on attributable risk estimation. *Am J Epidemiol* 1983, **117** : 598-604
- WALTER SD. Attributable risk in practice. *Am J Epidemiol* 1998, **148** : 411-413
- WHITTEMORE AS. Statistical methods for estimating attributable risk from retrospective data. *Stat Med* 1982, **1** : 229-243
- WHITTEMORE AS. Estimating attributable risk from case-control studies. *Am J Epidemiol* 1983, **117** : 76-85