

5

Approche du problème de l'imputabilité

De nombreuses causes iatrogènes de transmission des infections virales C ont été documentées dans la littérature. La démonstration d'une causalité repose sur les approches épidémiologiques classiques qui ont permis de confirmer l'existence de transmissions liées à la transfusion sanguine, à la dialyse et à de nombreux autres types de soins. Les connaissances épidémiologiques concernant ces causes démontrées sont résumées dans les autres chapitres. La mise en évidence de ces causes possibles, par ces approches épidémiologiques, ne résout cependant pas toutes les questions pertinentes concernant le risque iatrogène de contamination par le virus de l'hépatite C.

Une question fondamentale est celle de la reconnaissance d'une relation de cause à effet pour un individu donné. Cette reconnaissance est importante dans la mesure où elle implique une indemnisation de l'individu. Dans le contexte français actuel, la réponse à cette question de l'imputation d'une infection à une cause iatrogène donnée repose essentiellement sur les avis d'experts, sans qu'une méthode formelle ait été imposée ou proposée. De nombreuses sources de variabilité (spécialité de l'expert, familiarité avec les données épidémiologiques, pression médiatique, nature de l'acte potentiellement iatrogène...) peuvent influencer le jugement d'un expert et expliquent les discordances possibles entre experts.

Dans ce chapitre, nous proposons d'analyser le problème de l'imputabilité de manière formelle. Dans une première section, nous montrons que l'imputabilité peut être formalisée comme un problème particulier de diagnostic. Cette formalisation permet de définir quels types de données seraient utiles à recueillir systématiquement pour documenter un cas d'infection virale C. Chaque fois qu'une notion théorique nécessitait une illustration, nous avons utilisé l'exemple de la transfusion sanguine comme source possible de contamination.

Définition de l'imputabilité

La notion d'imputabilité est difficile à concevoir parce qu'elle est souvent confondue avec la causalité. Un parallèle avec le diagnostic permet de proposer une formulation de ce problème.

Lien entre imputabilité et causalité

La question de la causalité est d'abord épidémiologique et consiste à analyser la relation qui peut exister entre une ou plusieurs expositions iatrogènes et la survenue de cas d'infection virale C (Evans, 1993). La question à laquelle répondent les études épidémiologiques est : « Cet acte de soins (ou cette profession de santé) peut-il être la cause (ou un mode de transmission) d'une infection par le virus de l'hépatite C ? ». Bien que la conduite des études épidémiologiques adéquates ne soit pas facile, la formalisation du problème de la causalité est relativement simple. Un acte de soins ne peut être le mode de transmission de l'infection que s'il existe une association statistique entre présence de l'acte et présence de l'infection¹. La mesure de l'association est d'ailleurs au cœur de l'analyse d'une étude épidémiologique et peut être résumée par le tableau 5.1 :

Tableau 5.1 : Présentation habituelle des résultats d'une étude épidémiologique analysant l'association entre un acte de soins et l'infection par le virus de l'hépatite C

Acte de soins	Infection par le virus de l'hépatite C		
	Oui	Non	Total
Présent	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
Absent	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
Total	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

Quel que soit le type d'étude épidémiologique, l'analyse de données consiste toujours à comparer deux groupes (Bouyer et coll., 1993), soit d'exposés et de non exposés (étude de cohorte), soit de malades et de non malades (étude cas-témoins). La comparaison repose sur l'estimation d'une mesure d'association, soit directement un risque relatif (estimé par $RR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ dans le tableau 5.1), soit indirectement par un rapport de cotes (ou *odds ratio* : $RC = a \times d / b \times c$).

La question de l'imputabilité est une question essentiellement clinique puisqu'elle s'intéresse à la relation qui pourrait exister entre un acte de soins et l'infection chez un seul individu (Hutchinson et Lane, 1989 ; Salmi et coll., 2000). La question à laquelle doit répondre l'expert est : « Cet acte de soins est-il la cause de l'infection par le virus de l'hépatite C chez cet individu ? ».

1. Remarque fondamentale : si la causalité ne peut se concevoir sans association statistique entre cause potentielle et survenue de la maladie, l'existence d'une association ne signe pas obligatoirement une relation de cause à effet ; le raisonnement de causalité, beaucoup plus complexe, doit aussi s'appuyer sur d'autres critères qui ne sont pas évoqués ici. Le lecteur intéressé peut se référer, par exemple, à Evans, 1993.

Le problème individuel est apparemment plus complexe que le problème épidémiologique, puisque tous les individus concernés seront par définition à la fois exposés à l'acte et malades (individus *a* du tableau 5.I). Un parallèle avec une autre question clinique, celle du diagnostic, permet cependant de proposer une formulation de ce problème.

Lien entre imputabilité et diagnostic

Dans le cas d'une infection virale, il est essentiel de différencier deux situations contrastées : celle où l'information disponible apporte des arguments directs en faveur de la contamination, et celle où seulement des arguments indirects sont disponibles. La première situation est celle d'un patient pour lequel on a la notion :

- d'un acte de soins unique, par exemple une transfusion unique de produits sanguins labiles ;
- d'une sérologie virale négative avant l'acte, et
- d'une concordance parfaite entre les virus trouvés ultérieurement chez le patient et, à la suite d'une enquête ascendante ou descendante, chez le donneur du sang à l'origine du produit.

En dehors de cette situation de démonstration directe de la contamination, l'expert à qui est posée la question de l'imputabilité doit avoir une démarche similaire à celle du diagnostic.

Un praticien appuie son raisonnement diagnostique sur l'utilisation d'un ou plusieurs test(s) dont la valeur informative permet d'aboutir à la confirmation ou à l'exclusion de la maladie (Sackett et coll., 1985). Pour le problème de l'imputabilité, l'expert doit utiliser une ou plusieurs sources d'information (caractéristiques du patient, de l'acte de soins, période et lieu présumés de la contamination...)², dont la valeur informative doit permettre d'aboutir à la confirmation ou à l'exclusion de la mise en cause de l'acte de soins dans la contamination par le virus.

Dans les problèmes diagnostiques habituels, la valeur informative d'un test est caractérisée par la sensibilité (proportion de malades qui ont un test positif) et par la spécificité (proportion des non malades qui ont un test négatif). La valeur de la conclusion du praticien dépend cependant de deux autres paramètres, la valeur prédictive d'un résultat positif (*VPP*, définie comme la proportion de malades parmi les individus ayant un résultat positif) et la valeur prédictive d'un résultat négatif (*VPN*, définie comme la proportion de non malades parmi les individus ayant un résultat négatif). Les valeurs prédictives varient en fonction des valeurs de la sensibilité et de la spécificité mais aussi de la prévalence de la maladie (proportion des malades parmi les individus testés). La relation entre ces différents paramètres peut être formalisée en termes de probabilités.

2. La définition du type d'information utile fait l'objet d'une section ultérieure de ce chapitre.

Définition des paramètres pertinents dans un problème diagnostique

Test	Maladie		Total
	Oui	Non	
Positif	T^+ et M^+	T^+ et M^-	T^+
Négatif	T^- et M^+	T^- et M^-	T^-
Total	M^+	M^-	N

N est le nombre de sujets testés, M^+ désigne les malades et M^- les non malades, T^+ désigne les tests positifs et T^- les tests négatifs

La sensibilité est la probabilité d'être positif quand on est malade : $\Pr(T^+|M^+)$, où la barre | signifie « étant donné que » ; $T^+|M^+$ signifie donc « test positif étant donné que l'individu est malade » et $\Pr(T^+|M^+)$ est égale à $\Pr(T^+ \text{ et } M^+)/\Pr(M^+)$. La spécificité est la probabilité d'être négatif quand on n'est pas malade : $\Pr(T^-|M^-)$; la valeur prédictive d'un résultat positif est la probabilité d'être malade quand on est positif : $\Pr(M^+|T^+)$ et la valeur prédictive d'un résultat négatif est la probabilité de ne pas être malade quand on est négatif : $\Pr(M^-|T^-)$.

Les valeurs prédictives d'un résultat positif ou négatif peuvent être exprimées en fonction de la sensibilité, de la spécificité et de la prévalence de la maladie :

$$\Pr(M^+|T^+) = \frac{\Pr(T^+|M^+) \times \Pr(M^+)}{\Pr(T^+|M^+) \times \Pr(M^+) + [1 - \Pr(T^-|M^-)] \times [1 - \Pr(M^+)]}, \text{ et}$$

$$\Pr(M^-|T^-) = \frac{\Pr(T^-|M^-) \times [1 - \Pr(M^+)]}{\Pr(T^-|M^-) \times [1 - \Pr(M^+)] + [1 - \Pr(T^+|M^+)] \times \Pr(M^+)}$$

Le degré de confiance que le praticien peut avoir en un résultat de test peut aussi être exprimé en comparant, pour un résultat donné, la probabilité de bien conclure à la probabilité de faire une erreur. On peut ainsi comparer, pour un test positif, la probabilité de bien conclure que la maladie est présente à la probabilité que le résultat soit faussement positif. Ce rapport de probabilités, calculé en divisant la *VPP* par $(1 - VPP)$, est appelé la cote de maladie a posteriori³. L'intérêt d'utiliser la cote de maladie a posteriori plutôt que la *VPP* est triple :

3. De manière similaire, on peut comparer la probabilité de bien conclure, devant un test négatif, que la maladie est absente, à la probabilité que le résultat soit faussement négatif. Ce deuxième rapport, moins souvent utilisé, est appelé la cote d'absence de maladie et se calcule en divisant la *VPN* par $(1 - VPN)$.

- la comparaison des deux probabilités – d'avoir raison et de faire une erreur – reflète bien la réalité de la pratique clinique, dans laquelle les décisions se font en acceptant un risque d'erreur ;
- la formulation de la relation entre cote a posteriori, sensibilité, spécificité et prévalence de la maladie est plus simple que celle de la valeur prédictive ;
- cette formulation exprime mieux comment une information nouvelle, notamment le résultat d'un test, représente un gain plus ou moins important en information.

Un test sera considéré d'autant plus informatif que la cote de maladie a posteriori sera différente de la cote de maladie a priori, c'est-à-dire quand la probabilité relative d'être malade est nettement plus élevée chez les sujets ayant un test positif que dans la population à laquelle on applique le test. Ce gain en information sera d'autant plus élevé que le test générera plus de vrais positifs que de faux positifs. Ce rapport entre probabilité d'obtenir des vrais positifs et probabilité d'obtenir des faux positifs est le rapport de vraisemblance d'un test positif.

Formulation d'un problème diagnostique en termes de cotes de maladie

La valeur prédictive d'un résultat positif (*VPP*) peut être définie comme la probabilité d'avoir raison quand on affirme, devant un résultat positif, que la maladie est présente. On peut aussi définir la probabilité complémentaire de se tromper, c'est-à-dire la probabilité qu'un individu ayant un résultat positif n'ait pas la maladie. Cette probabilité de résultat faussement positif est égale à $1 - VPP$, soit :

$$\begin{aligned} \Pr(M^-|T^+) &= 1 - \frac{\Pr(T^+|M^+) \times \Pr(M^+)}{\Pr(T^+|M^+) \times \Pr(M^+) + [1 - \Pr(T^-|M^-)] \times [1 - \Pr(M^+)]} \\ &= \frac{[1 - \Pr(T^-|M^-)] \times [1 - \Pr(M^+)]}{\Pr(T^+|M^+) \times \Pr(M^+) + [1 - \Pr(T^-|M^-)] \times [1 - \Pr(M^+)]} \end{aligned}$$

Pour comparer la probabilité d'avoir raison à la probabilité de se tromper, devant un résultat positif, il suffit de diviser *VPP* par $1 - VPP$. Le dénominateur étant le même, la relation se simplifie et devient :

$$\frac{\Pr(M^+|T^+)}{\Pr(M^-|T^+)} = \frac{\Pr(T^+|M^+) \times \Pr(M^+)}{[1 - \Pr(T^-|M^-)] \times [1 - \Pr(M^+)]}$$

que l'on peut aussi exprimer sous la forme :

$$\begin{aligned} \frac{\Pr(M^+|T^+)}{\Pr(M^-|T^+)} &= \frac{\Pr(T^+|M^+)}{1 - \Pr(T^-|M^-)} \times \frac{\Pr(M^+)}{1 - \Pr(M^+)}, \text{ ou} \\ \frac{\Pr(M^+|T^+)}{\Pr(M^-|T^+)} &= \frac{\Pr(T^+|M^+)}{\Pr(T^+|M^-)} \times \frac{\Pr(M^+)}{\Pr(M^-)} \end{aligned}$$

Dans cette formulation, $\Pr(M^+|T^+)/\Pr(M^-|T^+)$ est la cote de maladie a posteriori, c'est-à-dire la probabilité relative d'être malade, étant donné un résultat positif ; cette cote a posteriori (Cm_{post}) dépend donc de $\Pr(M^+)/\Pr(M^-)$, la cote de maladie a priori ($Cm_{pré}$), c'est-à-dire la probabilité relative d'être malade, avant d'avoir le résultat du test, et du paramètre $\Pr(T^+|M^+)/\Pr(T^+|M^-)$. Ce paramètre, égal au rapport de la sensibilité sur $1 - \text{spécificité}$, est appelé le rapport de vraisemblance d'un résultat positif (RV^+). On a donc finalement la relation suivante :

$$Cm_{post} = Cm_{pré} \times RV^+$$

Le même raisonnement peut être mené pour la VPN et son complément $1 - VPN$, pour obtenir la relation suivante :

$$Cnm_{post} = Cnm_{pré} \times RV^-$$

où Cnm_{post} est la cote de non maladie a posteriori, c'est-à-dire la probabilité relative de ne pas être malade, étant donné un résultat négatif, $Cnm_{pré}$ est la cote de non maladie a priori et RV^- est le rapport de vraisemblance d'un test négatif, égal au rapport de la spécificité sur $1 - \text{sensibilité}$.

Formulation diagnostique du problème de l'imputabilité

Les éléments d'un problème diagnostique peuvent être reformulés dans le contexte de la démarche de l'imputabilité. La démarche de l'expert vise à différencier, parmi les a individus du tableau 5.I, quels sont ceux dont l'infection est imputable à l'acte de soins. La démarche ne concerne donc, par définition, que les individus infectés par le virus de l'hépatite C chez qui on a la notion d'un acte particulier dont on sait, par les études épidémiologiques, qu'il peut être la source de contamination par le virus⁴. Par exemple, chez les individus infectés par le virus de l'hépatite C, dont on a la notion qu'ils ont été transfusés, il s'agit de différencier ceux chez qui la transfusion est la source de contamination de ceux dont la contamination n'est pas liée à la transfusion. La transfusion étant une cause possible de contamination, la question peut être formulée en termes de probabilités.

Le problème peut être résumé par le tableau 5.II, où a est le nombre de dossiers analysés pour lesquels l'acte de soins a été réalisé (sujets a du tableau 5.I), C^+ désigne les infections imputables à cet acte et C^- les infections imputables à une autre cause ; I^+ désigne le fait que l'information est documentée et positive dans le dossier et I^- le fait que l'information est documentée et négative.

Si, par exemple, l'acte de soins est une transfusion sanguine, a représente l'ensemble des patients ayant une infection virale C, ayant été transfusés et pour lesquels la transfusion est mise en cause comme source de la contamination. La démarche d'imputabilité pourrait, par exemple, analyser l'apport

4. La question ne se pose bien sûr que pour les individus pour lesquels une mise en cause de l'acte est évoquée.

Tableau 5.II : Présentation du problème de l'imputabilité de l'infection par le virus de l'hépatite C à un acte de soins, en fonction de la présence d'une information particulière dans le dossier d'un patient

Information	Infection imputable à l'acte		Total
	Oui	Non	
Positive	I^+ et C^+	I^+ et C^-	I^+
Négative	I^- et C^+	I^- et C^-	I^-
Total	C^+	C^-	a

d'une information particulière telle que le fait que le patient ait reçu plus de 50 poches de concentrés de globules rouges (CGR) ; I^+ désignerait l'information « > 50 CGR » et I^- « ≤ 50 CGR ». Le problème est donc de quantifier l'apport en information de la quantité de produits reçus, c'est-à-dire d'estimer à quel point les cas imputables à la transfusion sont plus à même d'avoir reçu cette quantité que les cas non imputables.

Ce problème d'imputabilité peut être formulé, en utilisant les notions de cotes et de rapport de vraisemblance, par :

$$\frac{\Pr(C^+|I^+)}{\Pr(C^-|I^+)} = \frac{\Pr(I^+|C^+)}{\Pr(I^+|C^-)} \times \frac{\Pr(C^+)}{\Pr(C^-)}$$

où $\Pr(C^+|I^+)/\Pr(C^-|I^+)$ est la probabilité relative que l'infection soit causée par l'acte de soins plutôt que par une autre cause, étant donné que l'information est positive (cote d'imputabilité a posteriori), $\Pr(I^+|C^+)$ est la proportion des cas dus à l'acte de soins chez qui l'information est positive, $\Pr(I^+|C^-)$ est la proportion des cas non dus à l'acte de soins chez qui l'information est positive, et $\Pr(C^+)/\Pr(C^-)$ est la proportion relative, sur l'ensemble des cas, que l'infection soit causée par l'acte de soins plutôt que par une autre cause (cote d'imputabilité a priori). $\Pr(I^+|C^+)/\Pr(I^+|C^-)$ est le rapport de vraisemblance d'une information positive.

On peut enfin démontrer que l'accumulation de plusieurs informations indépendantes, susceptibles de différencier cas dus et cas non dus à l'acte de soins, permet de calculer une cote d'imputabilité a posteriori égale à :

$$\frac{\Pr(C^+|I_1^+, I_2^+, \dots, I_k^+)}{\Pr(C^-|I_1^+, I_2^+, \dots, I_k^+)} = \frac{\Pr(I_1^+|C^+)}{\Pr(I_1^+|C^-)} \times \frac{\Pr(I_2^+|C^+)}{\Pr(I_2^+|C^-)} \times \dots \times \frac{\Pr(I_k^+|C^+)}{\Pr(I_k^+|C^-)} \times \frac{\Pr(C^+)}{\Pr(C^-)}$$

où $\Pr(C^+|I_1^+, I_2^+, \dots, I_k^+)/\Pr(C^-|I_1^+, I_2^+, \dots, I_k^+)$ est la probabilité relative que l'infection soit causée par l'acte de soins plutôt que par une autre cause, étant

donné que toutes les informations 1 à k sont positives, $\Pr(I_k^+|C^+)$, est la proportion des cas dus à l'acte de soins chez qui l'information k est présente et $\Pr(I_k^+|C^-)$ est la proportion des cas non dus à l'acte de soins chez qui l'information k est positive. Dans l'exemple évoqué ci-dessus, la cote d'imputabilité a priori serait la probabilité relative d'avoir été contaminé par le sang plutôt que par une autre cause et les rapports de vraisemblance pourraient être utilisés pour diverses informations telles que la quantité de CGR transfusée, la période pendant laquelle le patient a été transfusé (par exemple, avant 1985 plutôt qu'à partir de 1985), ou le type d'intervention pendant laquelle le patient a été transfusé.

L'analyse des dossiers d'infection aboutira d'autant plus facilement à une conclusion d'imputabilité que la cote d'imputabilité a posteriori sera différente de la cote d'imputabilité a priori. Ce gain en information, reflété par le produit des rapports de vraisemblance des différentes informations disponibles, sera d'autant plus élevé que l'accumulation des informations générera plus de vrais positifs que de faux positifs.

Définition des informations nécessaires

La définition de l'imputabilité comme problème diagnostique permet de distinguer deux types d'information nécessaire (tableau 5.III) : d'une part, la proportion des cas dont l'acte de soins est la cause, nécessaire pour calculer la cote d'imputabilité a priori ; d'autre part, la fréquence relative d'observation d'une information chez les cas dus et non dus à l'acte de soins, nécessaire pour calculer le rapport de vraisemblance de cette information.

La proportion relative des cas dont l'acte de soins est la cause est un paramètre en partie dérivable des études épidémiologiques ayant mis en évidence que l'acte de soins peut être une cause de l'infection. En effet, cette proportion relative peut être définie à partir de la fraction étiologique du risque (FER_p) liée à cet acte de soins. Cette FER_p est définie comme la proportion de toutes les infections par le virus de l'hépatite C qui est due à l'acte de soins. Cette proportion peut être exprimée de deux manières :

$$FER_p = \frac{\Pr(\text{Acte}) \times (RR - 1)}{[\Pr(\text{Acte}) \times (RR - 1)] + 1}, \text{ ou}$$

$$FER_p = \Pr(\text{Acte}|\text{Infection}) \times \frac{RR - 1}{RR}$$

78 Son estimation nécessite donc deux types de données : premièrement, une estimation directe ou indirecte du risque relatif, mesure d'association entre

Tableau 5.III : Définition des données nécessaires à la démarche d'imputabilité d'une infection par le virus de l'hépatite C à un acte de soins

Donnée	Définition	Sources d'information potentielles
Pour chaque acte		
Fraction étiologique du risque liée à l'acte	Proportion des infections dont l'acte de soins est la cause	Dépend des deux paramètres suivants
Risque relatif d'infection lié à l'acte	Mesure de l'association entre exposition à l'acte et risque de contamination	Études épidémiologiques (étude de cohorte ou cas-témoins)
Fréquence de l'exposition à l'acte	Proportion des individus dans la population générale ayant été exposés à l'acte, ou	Systèmes d'information hospitaliers ou de traçabilité des produits
	proportion des patients infectés ayant été exposés à l'acte	Ensemble des cas dans les études cas-témoins
Pour chaque information* concernant les facteurs de variation du risque de transmission		
Fréquence d'observation d'une information* chez les cas dus et non dus à l'acte	Proportion des infections dues à l'acte chez qui l'information* est positive, et	Non mesurables en l'absence de test de certitude de l'imputabilité ; peuvent être estimées à partir des deux paramètres suivants
	proportion des infections non dues à l'acte chez qui l'information* est positive	
Fréquence d'observation d'une information* chez les non malades	Proportion des individus non infectés chez qui l'information* est positive	Ensemble des témoins dans les études cas-témoins
Risque relatif d'infection lié à une information* positive	Mesure de l'association entre information* positive et risque de contamination	Analyses de sous-groupes dans les études épidémiologiques

* Peut être une caractéristique du patient, de l'acte ou tout autre facteur de variation du risque de transmission

exposition à l'acte et risque de contamination ; deuxièmement, une estimation de la probabilité d'exposition à l'acte, soit dans la population générale $[\text{Pr}(\text{Acte})]$ soit chez les patients infectés $[\text{Pr}(\text{Acte}|\text{Infection})]$.

La fréquence d'observation d'une information chez les cas dus et non dus à l'acte de soins est plus difficile à obtenir. Il faut en effet d'abord définir quels types de données peuvent être informatifs pour l'imputabilité. Intuitivement, on peut concevoir qu'une source d'information sera d'autant plus utile qu'une information positive sera plus fortement associée à un risque élevé de contamination. Par exemple, il est logique que la transfusion d'une quantité plus importante de produit sanguin labile soit associée à un risque plus élevé de contamination, donc soit plus fréquente chez les cas imputables à la transfusion que chez les cas non imputables. Par extension, on peut penser que tous les facteurs qui modifient le risque de contamination par un acte de soins donné constituent des informations utiles pour la démarche d'imputabilité.

Notamment, les caractéristiques du patient (âge, sexe, maladie sous-jacente...), les caractéristiques de l'acte lui-même (toute expression quantitative de la nature de l'acte : dose, fréquence, nombre d'actes...) et les facteurs externes de variation du risque de transmission iatrogène (évolution dans le temps, variations selon le type d'établissement de santé ou de service...) peuvent être envisagées comme des informations potentiellement utiles pour la démarche d'imputabilité. Néanmoins, en l'absence d'un test de référence apportant des éléments définitifs sur l'imputabilité, l'existence d'une association forte entre une caractéristique de l'exposition ou du patient et le risque de contamination ne permet pas de quantifier directement le rapport de vraisemblance ou les deux probabilités qui le constituent.

Pour résoudre le problème de l'obtention des données nécessaires pour le calcul du rapport de vraisemblance, nous posons deux hypothèses :

- les causes de contamination par le virus de l'hépatite C sont indépendantes, c'est-à-dire que le virus retrouvé chez un patient n'a qu'une source, soit iatrogène soit d'autre nature ;
- les caractéristiques des cas non imputables à un acte de soins donné ne sont pas différentes, vis-à-vis des facteurs qui modifient le risque de contamination par cet acte de soins, que celles des sujets non infectés par le virus de l'hépatite C.

Par exemple, ces hypothèses signifient que les sujets contaminés par transfusion sanguine n'ont, par définition, pas été contaminés par un autre mode et que les sujets dont la source de contamination n'est pas la transfusion sanguine ont la même probabilité d'avoir été transfusés que les sujets non infectés par le virus.

Sous ces hypothèses, il a été montré, dans un autre domaine (Vandentorren et coll., 2003), que l'on peut estimer $\Pr(I^+|C^-)$ par $\Pr(I^+|M^-)$ et $\Pr(I^+|C^+)$ par $[\Pr(I^+|M^-) \times RR_{I^+|I^-}] / \{[\Pr(I^+|M^-) \times (RR_{I^+|I^-} - 1)] + 1\}$, où M^- indique les individus qui n'ont pas la maladie (individus non infectés par le virus C). $\Pr(I^+|M^-)$, la fréquence d'une caractéristique chez les non infectés, peut être obtenue à partir des séries de témoins dans les études cas-témoins et $RR_{I^+|I^-}$, le risque relatif comparant le risque de transmission chez les sujets ayant la caractéristique I et chez les sujets n'ayant pas cette caractéristique, peut être recalculé à partir de certaines études épidémiologiques.

Application en pratique

L'application pratique de cette formulation de l'imputabilité comme problème diagnostique se heurte à de nombreuses difficultés. Premièrement, il s'agit de définir quelles sont les causes possibles de transmission du virus pour lesquelles le raisonnement serait applicable. Deuxièmement, il faut définir quels types

d'information sont pertinents pour différencier les infections imputables ou non à ces causes. Troisièmement, il s'agit d'obtenir les probabilités correspondant à ces informations pertinentes. Enfin, il faut disposer de ces informations pour tous les patients pour lesquels le problème de l'imputabilité est posé.

La définition des causes possibles de transmission du virus nécessite de lister tous les actes de soins pour lesquels on dispose, d'une part, d'études épidémiologiques fiables fournissant une estimation du risque relatif et, d'autre part, pour lesquels les arguments de causalité sont robustes. Ces causes iatrogènes possibles, évoquées dans les autres chapitres, sont la transfusion de produits sanguins labiles, la transfusion de produits sanguins stables avant août 1986, la greffe d'organes et de tissus, l'hémodialyse, l'endoscopie digestive et l'utilisation de matériel contaminé. Théoriquement, tout acte comportant un contact possible avec du sang contenant le virus peut faire l'objet d'un raisonnement d'imputabilité, mais les risques relatifs spécifiques ne sont pas disponibles pour tous les actes.

La définition des informations pertinentes doit considérer toutes les caractéristiques qui peuvent faire varier, d'une part le risque de contamination par le virus et, d'autre part, la fréquence d'exposition à des actes de soins définis ci-dessus. Il peut s'agir de caractéristiques du patient (âge, sexe, maladie sous-jacente...), de caractéristiques de l'acte lui-même (toute expression quantitative de la nature de l'acte est potentiellement pertinente : dose, fréquence, nombre d'actes...) et de facteurs externes de variation de la fréquence d'acte (évolution dans le temps, variations selon le type d'établissement de santé ou de service...). Idéalement, il faudrait pouvoir documenter toutes les caractéristiques qui peuvent faire varier :

- la probabilité d'avoir un acte chez une personne déjà infectée (prévalence de l'infection chez les donneurs ou patients sources),
- la probabilité des pratiques normales ou déviantes permettant la persistance du virus sur les mains d'un professionnel de santé ou sur du matériel,
- la probabilité de contact ultérieur avec les mains ou le matériel porteurs du virus,
- la probabilité de transmission du virus chez le patient après un contact potentiellement contaminant.

L'obtention des probabilités correspondantes ne peut être envisagée que si la fréquence des actes et les caractéristiques des patients sont disponibles dans des systèmes d'information ou des études *ad hoc*. Pour les périodes les plus anciennes, la disponibilité de systèmes d'information est douteuse. Certaines probabilités pourraient être extraites d'études épidémiologiques publiées. Pour des périodes plus récentes, il faut envisager l'utilisation du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) pour certains actes et certaines caractéristiques des patients ; des systèmes d'information spécifiques à certains produits, par exemple la traçabilité des produits sanguins labiles, sont d'autres sources à explorer. Pour certains actes spécifiques, des études de pratiques représentatives existent pour la transfusion sanguine et l'anesthésie.

En conclusion, la disponibilité des informations pertinentes pour tous les patients pour lesquels le problème de l'imputabilité est posé est peu envisageable rétrospectivement. La traçabilité complète de tous les actes n'est pas encore entrée dans les pratiques universelles de toutes les structures ni chez tous les professionnels de santé. Les caractéristiques du patient devraient être plus facilement accessibles, à condition de disposer de dossiers de soins bien documentés.

BIBLIOGRAPHIE

BOUYER J, HÉMON D, CORDIER S, DERRIENNIC F, STÜCKER I et coll. *Épidémiologie. Principes et méthodes quantitatives*. Les Éditions Inserm, Paris 1993 : 498 p

EVANS AS. *Causation and disease : a chronological journey*. Plenum publishing corporation, New York 1993 : 238 p

HUTCHINSON TA, LANE DA. Assessing methods for causality assessment of suspected adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 1989, **42** : 5-16

SACKETT DL, HAYNES RB, TUGWELL P. *Clinical epidemiology : a basic science for clinical medicine*. Little, Brown and Company, Boston 1985 : 370 p

SALMI LR, MATHOULIN-PÉLISSIER S, BALDI I. Démarche d'imputabilité des cancers à des expositions professionnelles. *In* : Les cancers professionnels. Tome I. PAIRON JC, BROCHARD P, LE BOURGEOIS JP, RUFFIE P eds. Éditions Margaux Orange, Paris 2000 : 349-358

VANDENTORREN S, SALMI LR, MATHOULIN-PÉLISSIER S, BALDI I, BROCHARD P et coll. Imputation of individual cancer cases to occupational causes. (soumis 2003)