

**Avis Consultatif du Conseil d'Ethique Clinique des HUG (site Hôpital Cantonal) consécutif à une demande de la Direction Médicale (Professeur Pierre DAYER) au sujet de la divulgation ou non à des patients d'une possible contamination prionique, potentiellement contractée lors d'opérations ophtalmologiques.**

---

**La question posée :** *Faut-il divulguer à plus d'une centaine de malades qu'ils ont été opérés avec des instruments potentiellement contaminés par des prions agents de la maladie de Creutzfeldt-Jakob lors d'une opération ophtalmologique (vitrectomie ou opération de la cataracte) ?*

**Bref rappel des faits survenus dans les HUG - considération médicales et sociales.**

Un médecin de l'Hôpital de Gériatrie informe l'UPCI d'une suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD) chez une patiente hospitalisée à l'Hôpital de Gériatrie et demande un avis sur les précautions à prendre dans un tel cas. Cette patiente de 72 ans a été opérée le 6 juillet 2001 d'une cataracte au bloc opératoire d'Ophtalmologie. Suite à cette intervention, on constate l'apparition de troubles neurologiques et, tant la clinique que les examens électro-encéphalographiques, font suspecter, à ce stade, une maladie de CJD. Le 13 août 2001, le résultat de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien revient positive, ce qui rend la maladie encore plus probable. L'évolution clinique est rapidement défavorable, la patiente est à ce jour comateuse et dans un état critique, bénéficiant de soins de confort.

Durant le laps de temps entre l'opération de cette malade et la forte suspicion de CJD, cent quarante huit malades ont été opérés en ophtalmologie avec des instruments qui pourraient, à des degrés divers, avoir été contaminés par des prions. L'intervention sur l'œil, touchant la chambre antérieure uniquement, comme chez la malade de Gériatrie, le cas index, fait partie des actes à haut risque de contamination des instruments chirurgicaux utilisés, même si ce risque est inférieur à celui qui est lié à l'intervention sur le tissu nerveux central ou aux structures oculaires postérieures. Par la suite, le matériel a été retiré et une nouvelle technique de désinfection-stérilisation introduite, mais avec un certain retard dont la responsabilité incombe à l'institution.

Nous disposons de deux sources d'information pour évaluer le risque de contamination de ces malades, une modélisation mathématique et l'observation épidémiologique de situations similaires.

Si l'on en croit la modélisation, la fourchette de risque d'avoir été infectés pour chacun de ces 148 patients se situe entre 0.6 % et  $9 \times 10^{-7}$ , à savoir un risque probablement plus haut que celui d'acquérir la forme dite sporadique de la maladie. Il est important de noter que ce risque n'est pas le même pour tous les patients. En effet, le risque diffère en fonction des cycles de désinfection-stérilisation des instruments utilisés dans ces cas. Ainsi, pour la première série de patients opérés après le premier cycle de nettoyage/stérilisation des instruments contaminés, le risque est estimé, dans le scénario le plus défavorable à 1 %, et 0.28 % pour les patients opérés après treize cycles de nettoyage/stérilisation (c'est-à-dire juste avant le retrait des instruments, une fois le problème constaté). Dans le scénario le plus favorable, ce risque serait de 0.00001 % après le premier cycle, et de  $2.8 \times 10^{-11}$  % après le treizième. Il est important de mentionner que ces calculs de risque sont issus d'hypothèses qui ne reposent pas toutes sur des faits avérés (voir le rapport du Dr Hugo SAX, UPCI).

L'observation épidémiologique nous révèle qu'aucun cas secondaire après chirurgie de la chambre antérieure de l'œil, excepté la transplantation de cornée chez quelques malades, n'a été rapporté. Selon l'avis de divers experts dans le domaine, dont le groupe anglais *National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit*, le risque d'observer des cas secondaires dans cette situation peut être considéré comme "faible". Quoi qu'il en soit, il est important de relever encore une fois que le risque de contracter la CJD est certainement plus important que celui d'acquérir la forme sporadique de la maladie, lequel est d'environ  $5 \times 10^{-6}$  par an et par sujet. Il existe donc, depuis toujours, des malades avec CJD sporadique, certains d'entre eux ont dû être opérés et aucun cas de transmission par des instruments chirurgicaux n'a été signalé en Suisse à ce jour dans les circonstances d'une découverte fortuite d'un cas index.

De plus, même si il est très probable, le diagnostic de CJD chez la malade de Gériatrie à l'origine de la contamination possible n'est pas certain et il ne pourra être posé qu'après l'autopsie du tissu nerveux. Un prélèvement oculaire, si il est autorisé par les proches, pourrait également donner quelques renseignements sur l'importance de la contagiosité de la patiente.

*Au total donc, on se trouve face à un risque très difficile à chiffrer, mais sans doute faible à très faible. Ce risque pourrait être même nul, mais c'est improbable, si l'autopsie de la malade ne révélait pas la CJD, et il pourrait peut-être se voir précisé par un prélèvement intraoculaire post mortem, si celui-ci était autorisé par la famille.*

En cas d'infection des patients potentiellement contaminés, on peut s'attendre à une maladie à l'incubation courte à moyenne, compte tenu de la proximité de l'œil et du cerveau. En effet, alors que la période d'incubation est habituellement très longue (10-15 ans) en cas d'ingestion de tissus contaminés (maladie de la vache folle), lorsque le prion est introduit dans l'organisme à proximité du système nerveux central (neurochirurgie, ophtalmologie), cette période n'est que de quelques mois, mais l'incertitude règne aussi à ce niveau.

Selon différents experts, le problème de l'information de la presse et des patients n'est pas encore résolu et il dépend entre autres :

- du risque individuel et de la prise en charge des patients : comme il a été mentionné plus haut, le risque est probablement faible, et les mesures que l'on pourrait offrir à ces patients sont clairement inexistantes (pas de test de dépistage, pas de traitement actuellement);

- du risque pour la santé publique : ces patients exposés et potentiellement contaminés peuvent à leur tour devenir une source d'infection s'ils devaient subir une intervention chirurgicale, ophtalmologique ou neurochirurgicale, d'où l'intérêt théorique de les identifier, de les informer et de les suivre afin de prendre les mesures de prévention en cas de gestes invasifs ultérieurs.

De plus, sur le plan scientifique, ces patients représentent une cohorte de personnes exposées à des instruments contaminés, de sorte que les suivre pourrait donner les indications sur le risque de transmission dans une situation réelle, information qui pourrait être utile pour des situations similaires ultérieures.

Enfin, les experts consultés sont divisés quant à l'opportunité de renseigner ou non les 148 patients concernés.

### **Discussion éthique.**

Le Conseil d'Ethique Clinique des HUG a déjà eu l'occasion de traiter la question de la divulgation d'une possible CJD à des malades potentiellement contaminés. Il s'agissait alors de trois patients, qui avaient été traités par du sérum anti-lymphocytaire (ATGAM®). Cette substance, dans son processus de fabrication, entre en contact avec des globules rouges concassés humains. Une des sources de ces érythrocytes provenait d'un donneur de sang ultérieurement décédé de CJD. Le Conseil avait accepté, compte tenu d'un risque "infinitésimal" de contagion, d'une longue durée d'incubation et de l'absence d'un traitement alors prévisible à court et même moyen terme, ou de test de dépistage, qu'il valait mieux préserver la tranquillité des malades plutôt que de privilégier leur autonomie en favorisant la divulgation de cette information. Il mettait toutefois en garde le mandant en lui signalant la responsabilité qu'il avait, ainsi que ses successeurs, de garder en mémoire soigneusement cette information pour réévaluer cette décision en cas d'élément nouveau. De plus, les trois malades concernés avaient tous des raisons, certes diverses, d'être déstabilisés gravement en cas de divulgation intempestive de cette information (voir Avis de la Commission d'Ethique Clinique de l'HCUG du 29 avril 1998).

Même si, comme il y a quatre ans, les avis des experts sont très divergents, la situation discutée ici présente des différences importantes avec la question discutée en 1998.

En effet :

-le nombre de malades impliqués est beaucoup plus important, ce qui laisse à penser que des solutions individualisées tenant compte des particularités psychologiques de chaque patient sont quasi impossibles, ou en tous les cas beaucoup plus difficiles, à mettre en oeuvre;

-les intervenants extérieurs sont également nombreux (médecins ophtalmologues, infectiologues, gériatres, infirmiers et infirmières de différents services, etc), de sorte que, s'il est improbable que la confidentialité puisse être garantie, il est de plus possible que des informations tronquées, ou simplement fausses soient livrées à tout vent;

-le risque ne peut pas, au moins dans le scénario le plus défavorable, être qualifié d'"infinitésimal", même si la preuve formelle de la maladie chez la source (cas-index) n'est pas certaine, quoique très probable;

-en cas de contagion d'un ou de plusieurs malades, l'incubation sera courte, ou au mois beaucoup moins longue que dans les cas de 1998, au vu du site de contamination présumée, ce qui veut dire que ces malades doivent être suivis, alors que la maladie reste mortelle dans cent p.cent des cas;

-même si, aujourd'hui, nous ne disposons pas de prophylaxie de l'infection ni de traitement de celle-ci, ni encore de test de dépistage, des espoirs naissent dans ces domaines et il n'est pas exclu que cette situation se modifie assez rapidement;

-depuis 1998, la CJD, variante dite maladie de la vache folle, a suscité un intérêt médiatique important et la crise liée au sang contaminé par le virus HIV dans plusieurs pays européens, dont le nôtre, a démontré la nécessité d'une information large et transparente.

Pour toutes ces raisons, la pesée des valeurs éthiques, dans un conflit entre l'exigence de véracité (tout dire au malade, certes dans un langage accessible), qui est une forme de respect de son autonomie, et la bienfaisance, ou la non-malfaisance, qui voudrait que l'on ne nuise pas à ces patients en les inquiétant à tort pour un très faible risque, ne se pose pas en les mêmes termes que dans le précédent Avis du Conseil.

Dans l'Avis de 1998, la bienfaisance avait été privilégiée sur la véracité absolue, et le Conseil avait suivi, comme fil conducteur, le bien présumé des patients, qui était de ne pas être inquiétés par un risque extrêmement faible, avec un risque épidémiologique quasi nul. Dans le cas présent, le Conseil pense qu'il importe toujours de centrer la discussion sur le bien présumé de ces malades et, après mûre réflexion, il estime que les intérêts des patients seront mieux préservés si la situation leur est divulguée loyalement, complètement et individuellement, dans un langage accessible. En effet, même si le risque d'inquiéter ces malades est certain, le risque de les inquiéter encore plus si l'information leur parvenait par un canal non maîtrisable (fuite issue de l'institution, articles de presse partiels ou malhonnêtes, etc.) serait beaucoup plus grand. De plus, compte tenu de l'incubation se comptant en mois, ou en tout cas pas en dizaines d'années, il se peut que ces patients, en majorité, mais non exclusivement, âgés, voient se déclarer des symptômes qui traduiraient leur infection, compte tenu de leur espérance de vie. Il n'en allait pas de même chez les malades de 1998, chez qui un décès dû à une autre cause que la CJD pouvait être anticipé, compte tenu d'une très longue incubation présumée. Dès la divulgation de l'information, les patients qui font l'objet du présent avis devraient être assistés sur les plans symptomatique et psychologique, alors que l'institution aurait l'obligation de faire face à ses responsabilités matérielles. L'intérêt de santé publique va lui aussi dans le sens d'une divulgation de l'information, permettant ainsi une traçabilité de ces malades en cas d'intervention ultérieure à risque

Si, sur le plan théorique, cette position a paru claire au Conseil, celui-ci en réalise les difficultés d'ordre pratique. Les malades sont nombreux, leur profil psychologique et le degré de souffrance qui pourrait être le leur dans la période d'incertitude (un an, deux ans ?) serait sans doute très variable, compte tenu de leurs personnalités diverses et d'éventuelles caractéristiques psychologiques de certains d'entre eux. De plus, la révélation d'une nouvelle "affaire" survenue dans les HUG ne grandirait certainement pas l'image de ceux-ci aux yeux de la population genevoise, ce qui pourrait avoir pour conséquence une certaine perte de confiance dans l'institution et, indirectement, nuire à d'autres patients.

C'est pourquoi le Conseil estime que, si cette divulgation devait avoir lieu, une politique d'information très rigoureuse devrait être mise en route par l'institution, à l'égard des malades d'une part, à l'égard des canaux d'information généraux d'autre part. Les malades devraient pouvoir bénéficier de la primeur de l'information, laquelle devrait impérativement être personnalisée et individuelle, associant leur médecin traitant et un expert dans le domaine de la CJD. L'information aux médias devrait être présentée de façon positive pour l'institution, insistant sur le courage et le sérieux de ses autorités qui osent affronter une question difficile dans le but de remplir leur mission globale de protection sanitaire de la population genevoise en améliorant

les performances des HUG, tout en respectant les malades concernés et en les traitant de façon humaine et responsable. Ceci implique une politique de communication très professionnelle et la maîtrise par les autorités sanitaires du contenu, des canaux et de l'échéancier de la transmission de l'information. A cet égard, la question de savoir si les examens possibles après le décès du cas-index doivent être disponibles avant la divulgation se pose sur le plan de la stratégie de la communication, tant aux patients qu'aux médias.

A l'évidence, notre Conseil n'a ni la prétention ni les compétences pour s'immiscer dans ces questions organisationnelles et logistiques. Il estime toutefois que les dommages potentiels que l'on risque d'infliger sur le plan psychologique à cent cinquante malades en les informant qu'ils encourent un risque faible de contracter une affection gravissime ne peut être envisagés et acceptés sur le plan éthique qu'à la condition que ces questions matérielles soient parfaitement réglées.

**AVIS CONSULTATIF du CONSEIL d'ETHIQUE CLINIQUE des HUG, Site HC**

- 1. le Conseil est d'avis qu'il faut divulguer aux malades potentiellement contaminés le risque qu'ils encourent, afin de pouvoir mettre sur place la surveillance médicale qui s'impose, tant pour le malades concernés que pour d'autres patients en cas d'intervention chirurgicale à risque;**
- 2. le Conseil est d'avis que cette divulgation doit être faite avec empathie, par un médecin qui connaît bien chaque patient (le médecin traitant en l'occurrence), aidé d'un spécialiste à même de répondre aux questions d'ordre médical et technique que le malade ou ses proches pourraient se poser;**
- 3. l'institution se doit de rassurer explicitement ces patients quant à sa volonté de les soutenir sur le plan matériel au besoin; elle a l'obligation de s'assurer qu'un suivi et un soutien psychologiques seront mis en route pour aider ces malades et leurs proches durant la période pendant laquelle s'étendra l'incertitude diagnostique;**
- 4. cette divulgation doit se faire de façon coordonnée, les malades étant prioritaires sur les canaux d'information généraux, et au moyen d'une politique de communication très rigoureuse, nécessitant des moyens adaptés à cette entreprise.**

Fait à Genève, le 23 août 2001.

Pour le Conseil d'Ethique Clinique  
Site Hôpital Cantonal :

Prof. Jean-Claude CHEVROLET, Président.

## Bibliographie

S. Harbarth, A. Alexiou, D. Pittet. Maladie de Creutzfeldt-Jakob : Précautions et prise en charge en milieu hospitalier. *Swiss-Noso* 1996 ;3 :9-11.

WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. Report of a WHO Consultation, March 1999 (WHO/CDS/CSR/APH/2000.3).

Economics and Operational Research Division, Department of Health. Risk Assessment for Transmission of vCJD via Surgical Instruments : a Modelling Approach and Numerical Scenarios (<http://www.doh.gov.uk/cjd/riskassessmentsi.htm>).

The National Creutzfeldt-Jakob Surveillance Unit. 9th Annual Report 2000. Creutzfeldt-Jakob Surveillance in the UK ([www.cjd.ed.ac.uk/2000rep.html](http://www.cjd.ed.ac.uk/2000rep.html)).

Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Spongiform Encephalopathy Advisory Committee. Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents: Safe Working and the Prevention of Infection. 1998. (<http://www.officialdocuments.co.uk/document/doh/spongiform/report.htm>)

Rutala W., Weber D. Creutzfeldt-Jakob Disease : Recommendations for Disinfection and Sterilization. *CID* 2001; 32:1348-1356.

Brown P, Will R, Bradley R, Asher D, Detwiler L. Bovine Spongiform Encephalopathy and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease : Background, Evolution, and Current Concern. *Emerging Infectious Disease* 2001 ;7 :6-16.

CDC. BSE and CJD Information and Resources ([www.cdc.gov/ncidod/diseases/cjd/cjd.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/cjd/cjd.htm)).

Brown P, Preece M, Brandel JP, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease at the Millenium. *Neurology* 2000 ;55 :1075-1081  
Prusiner S. Neurodegenerative Disease and prions. *N Engl J Med* 2001 ;344 :1516-1526.

Direction Générale de la Santé, Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins. Circulaire DGS/DHOS no 138 de 2001, relative aux précautions à observer lors des soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents pathogènes non conventionnels.

Lueck CJ, McIlwaine GG, Zeider M. Creutzfeldt-Jakob Disease and the eye. I. Background and patient management. *Eye* 2000 ;14 :263-290.

Lueck CJ, McIlwaine GG, Zeider M. Creutzfeldt-Jakob Disease and the eye. II. Ophthalmic and neuro-ophthalmic features. *Eye* 2000 ;14 : 291-301.

Peretz D, Williamson R, Kaneko K, et al. Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. *Nature* 2001 ;412 :739-743.

Korth C, May B, Cohen F, et al. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. *PNAS* 2001 ;98:9836-9841 ([www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.161274798](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.161274798)).

Esmonde T et al : Creutzfeldt Jacob disease and blood transfusion. *Lancet* 1993; 341:205.

Manuelidis E et al : A transmissible CJD-like agent is prevalent in human population. *Proc Nat Acad Sci* 1993;90:7724.

Manuelidis L : The dimensions of Creutzfeldt Jacob disease. *Transfusions* 1994;34:915.

Food and Drug Administration (USA) : Precautionary measures to reduce the possible risk of transmission of Creutzfeldt Jacob disease by blood and blood products. Memorandum, August 8th, 1995.

Skegg DC : Creutzfeld-Jacob disease - Epidemic or false alarm? *Nature*, 1997, 385: 197.

Zeidler M et al : New variants Creutzfeld Jacob disease - neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 1997; 350: 903.

Soto C et al : Reversion of prion protein conformational changes by synthetic b-sheet breaker peptides. *Lancet* 2000;355: 192-197.

Farquhar C et al : Prophylactic potential of pentosan polysulphate in transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet* 1999; 353: 117.

Shyng S et al : Sulfated glycans stimulate endocytosis of the cellular isoform of the prion protein in cultured cells. *J Biol Chem* 1995; 270: 321.