



Infection nosocomiale et risque médico-légal

La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé améliore-t-elle le règlement des recours liés aux infections nosocomiales ?

Isabelle Lucas-Baloup
Avocat à la Cour de Paris

Si les travaux de Pasteur avaient précédé ceux de Sieyès, peut-être la discussion eût-elle été engagée plus sérieusement sur la place des bactéries, virus et champignons dans notre droit. Si la loi sur l'indemnisation de l'infection nosocomiale d'origine non fautive avait été votée avant l'évolution d'une jurisprudence protéiforme constamment au secours des patients, peut-être les établissements de santé ne seraient-ils pas aujourd'hui assurés d'être condamnés, la « cause étrangère » les exonérant ayant été sans arrêt écartée par nos juridictions bien avant la loi du 4 mars 2002 sur les droits des malades. Le droit de l'infection nosocomiale est passionnant. La manière dont il a été traité dernièrement est pourtant décevante : le droit du microbe a été contaminé par le droit à la réparation et le droit de l'infection est fondé sur une définition à géométrie variable de la nosocomialité, si bien que les milliards de microbes que chacun de nous héberge ou rencontre quotidiennement souffrent singulièrement d'une crise d'identité qui perdure. En effet, ces biens meubles, dans la *summa divisio* de notre Code civil (décrits à l'article 528 comme des animaux ou des corps qui peuvent se transporter d'un lieu à un autre, soit qu'ils se meuvent par eux-mêmes, soit qu'ils ne puissent changer de place que par l'effet d'une force étrangère), n'appartiennent à personne et sont dépourvus de gardiens. *Res nullius* par nature, ces choses qui n'ont jamais eu de maître, qui s'avèrent vierges d'appropriation, relèvent par voie de conséquence du domaine public (article 539, Code civil) et, à ce titre, de l'État (article 713, même code, qui ne distingue pas entre les châteaux abandonnés et les staphylocoques

dorés). L'application stricte du Code civil n'a jamais eu lieu en cette matière ; les bactéries et les virus perdent leur identité juridique à proximité d'un patient, en même temps qu'ils changent de dénomination et deviennent brutalement des « germes » caractérisés par leur action nuisible uniquement, considérés collectivement ; ils deviennent alors « risque infectieux », voire « infection nosocomiale » du grec *nosos* (maladie) et *komein* (soigner) que nos hygiénistes les plus distingués avouent dans les revues de droit médical ne pas pouvoir complètement éviter [29] et que leurs avocats éprouvent bien des difficultés à définir juridiquement [51].

Quelques lignes sur l'état du droit et sur l'état des lieux (pas toujours communs).

L'infection nosocomiale dans la loi du 4 mars 2002

La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé renoue avec la tradition du droit de la responsabilité en France en introduisant dans le Code de la santé publique (CSP) un article L. 1142-1 aux termes duquel les établissements et les professionnels de santé ne sont responsables « des conséquences dommageables d'actes de prévention, de diagnostic ou de soins qu'en cas de faute » : sans faute, pas de responsabilité (avec un sort particulier lorsque le préjudice provient du défaut d'un produit de santé). Les soignants et les hôpitaux, publics et privés, n'ont pas à répondre eux-mêmes de l'aléa thérapeutique et le même article pose le principe que la complication d'origine non fautive est réparée au titre de la solidarité nationale.

Une procédure de règlement amiable « en cas d'accident médical, d'affection iatrogène ou d'infection nosocomiale » est organisée aux articles L. 1142-4 et suivants du CSP selon les étapes principales suivantes : saisine d'une commission régionale de conciliation et d'indemnisation par la victime ou ses ayants droit si le malade est décédé ; expertise et avis de la commission dans les quatre mois ; à nouveau dans les quatre mois : offre d'indemnisation, par l'assureur des responsables, à défaut par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales, établissement public à caractère administratif, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé gérant un fonds alimenté par les organismes d'assurance maladie dont le montant est fixé annuellement par la loi de financement de la Sécurité sociale. Le règlement doit intervenir dans le mois de l'accord de la victime ou ses ayants droit, soit dans les neuf mois de la saisine initiale de la commission régionale. En cas de désaccord sur le montant proposé amiablement, le tribunal compétent peut intervenir. Pour bénéficier de la réparation des préjudices au titre de la solidarité nationale, le patient doit justifier d'une incapacité permanente dont le taux sera fixé par un décret (non encore publié) qui déterminera un barème et un pourcentage, au plus égal à 25 %, prévoit la loi du 4 mars 2002.

Le nouveau dispositif apparaît tout à fait satisfaisant : rapidité et simplicité de la procédure d'indemnisation pour le patient, qui n'est plus tenu en outre à exposer le coût de l'expertise médicale et peut toujours saisir le tribunal si l'offre ne lui convient pas ; les soignants et établissements voient, en ce qui les concerne, d'un bon œil la déjudiciarisation des affaires de responsabilité qui en évitera la médiatisation et la fin d'une tendance jurisprudentielle à mettre à leur charge de plus en plus de complications relevant de l'aléa thérapeutique... sauf — le mieux étant l'ennemi du bien — celles qui nous occupent ! En effet, un amendement n° 204 à l'article 58 du projet déjà adopté, présenté par M. Lorrain, rapporteur au Sénat, en séance du 6 février 2002, a proposé « de consacrer la jurisprudence de la Cour de cassation concernant les infections nosocomiales » (obligation de sécurité de résultat, trois arrêts du 27 juin 1999), ce à quoi M. le ministre délégué a cru devoir répondre « sagesse »*

si bien que l'article L. 1142. 1 -I susvisé est désormais entaché d'un deuxième alinéa excluant l'infection nosocomiale du champ d'application de la responsabilité pour faute et engage « pour les dommages résultant d'infections nosocomiales » automatiquement la responsabilité « des établissements, services et organismes, sauf s'ils rapportent la preuve d'une cause étrangère ».

Contrairement aux accidents médicaux et aux affections iatrogènes, l'infection nosocomiale ne relèvera donc pas, en application de cette loi, de l'aléa thérapeutique. Elle engagera la responsabilité des établissements de santé publics et privés, dont les assureurs et non la « solidarité nationale » supporteront le coût de l'indemnisation, même sans faute de leurs assurés, puisque l'exception au principe, la preuve d'une cause étrangère, n'est jamais reconnue par la jurisprudence en cette matière.

La preuve de la cause étrangère jamais rapportée dans le contentieux de l'infection nosocomiale :

La cause étrangère, événement non imputable à l'établissement de santé ainsi qu'aux personnes et aux choses dont il répond, de nature à l'exonérer de tout ou partie de la responsabilité qui pèse sur lui, recouvre une grande variété de faits et particulièrement d'événements qualifiés de « cas fortuit » ou « cas de force majeure ». Le professeur Fabrice Deferrard, dans une brillante Analyse de l'obligation de sécurité à l'épreuve de la cause étrangère, a décrit « la recherche des éléments constitutifs de l'obligation de sécurité entreprise à l'aune des conditions traditionnelles de la cause étrangère — extériorité, imprévisibilité et irrésistibilité (inévitabilité) —, de l'événement », pour observer, en conclusion, qu'« en matière d'atteintes à l'intégrité physique ou à la santé, la jurisprudence ne veut pas qu'une cause libératoire puisse, en pratique, triompher aux dépens de la victime. Cette volonté prétorienne a pour conséquence de modifier de facto le régime de l'obligation de sécurité de résultat [...] que nous choisirons de nommer obligation de sécurité de quasi-garantie. La preuve de la cause étrangère n'est pas expressément interdite dans son principe, mais elle n'est jamais accueillie en pratique ».

L'examen de la jurisprudence récente conforte la pertinence de cette analyse. Les six derniers arrêts publiés ayant eu à statuer sur l'argument de cause étrangère exonératoire de la responsabilité d'un établissement de santé du chef d'une infection nosocomiale l'ont

systématiquement écartée (comme tous les autres auparavant) :

– cour d'appel de Paris, 1^{re} chambre, 11 février 2000 : patient ayant déjà eu des infections staphylococciques, « *ce risque n'étant pas imprévisible et irrésistible ne constitue par un cas de force majeure* » (Juris-Data n° 107 377),

– cour d'appel de Besançon, 1^{re} chambre, 28 mars 2000 : *proteus mirabilis* chez nouveau-né, infection d'origine materno-fœtale, « *la clinique ne rapporte pas la preuve d'une cause étrangère puisque l'infection du cordon ombilical est à l'origine de la méningite de l'enfant, considérée comme nosocomiale si elle apparaît après un délai de 48 heures d'hospitalisation* » (Juris-Data n° 117 608),

– cour d'appel de Toulouse, 1^{re} chambre, 26 juin 2000 : infection endogène (staphylocoque épidermitis), circonstance indifférente, cause étrangère : non (Juris-Data n° 121 031),

– cour d'appel d'Aix-en-Provence, 10^e chambre, 4 octobre 2000 : légionellose, ni imprévisible ni irrésistible, pas de cause étrangère (Juris-Data n° 135 804),

– cour d'appel d'Aix en Provence, 10^e chambre, 4 janvier 2001 : greffe de cornée, germe à gram négatif pyocyanique, indifférence du caractère endogène de l'infection, pas de cause étrangère (Juris-Data n° 134 469),

– cour d'appel de Besançon, 1^{re} chambre, 12 septembre 2001 : « *il est vrai que les complications post-opératoires telles que celles subies ne sont pas imputables à une faute médicale et devraient pouvoir être indemnisées dans le cadre d'une loi sur les aléas thérapeutiques, laquelle n'est encore qu'en projet [...]* » (Juris-Data n° 152 454).

Cet arrêt est particulièrement intéressant puisqu'il démontre, contrairement à ce qui a été affirmé pendant les débats parlementaires, que les magistrats attendaient l'entrée en vigueur de la loi organisant l'indemnisation de l'aléa thérapeutique pour cesser de condamner des établissements et professionnels de santé sans faute en matière de lutte contre le risque infectieux ! Au lieu de répondre à l'attente légitime de la jurisprudence, qui a dû, pour pallier la carence de la loi, créer de toutes pièces une « obligation de sécurité de résultat » pour indemniser sans faute les victimes d'une infection nosocomiale, celle du 4 mars 2002 exclut du dispositif qu'elle instaure le risque infectieux ! « Sagesse » ... ? ■

* cf. débats parlementaires, compte rendu analytique officiel de la séance du 6 février 2002 www.senat.fr



Lutter contre les infections liées aux soins et la résistance aux antibiotiques nécessite une collaboration des professionnels. Cela aussi bien dans la prise en charge des patients que dans l'élaboration d'une politique de qualité des soins.

Marc Struelens

Professeur de microbiologie, hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles

Lutte contre les infections et la résistance aux antibiotiques : quelle coopération entre professionnels ?

La prise de conscience croissante de l'impact des infections liées aux soins (ILS) et de l'escalade thérapeutique aboutissant parfois à l'impasse thérapeutique face aux infections à bactéries multi-résistantes entraîne au niveau national et international (OMS, Union européenne) la mise en place de plans d'actions visant la prise en charge de cette problématique par des équipes transversales, pluridisciplinaires. À l'hôpital, les enjeux principaux sont d'intégrer étroitement le diagnostic et le traitement, la surveillance épidémiologique et la prévention de l'infection par une organisation du travail associant quotidiennement les équipes de microbiologistes, infectiologues, pharmaciens et hygiénistes hospitaliers.

Microbiologistes et infectiologues : des rôles complémentaires

Les microbiologistes jouent un rôle central dans la réalisation optimale des analyses de laboratoire, et la délivrance rapide d'informations permettant au clinicien d'établir le diagnostic étiologique des pathologies infectieuses. Munis des informations cliniques pertinentes, les microbiologistes sont à même d'adapter les examens à la question posée par le clinicien, d'interpréter les résultats ainsi obtenus et de contribuer à leur exploitation maximale pour la décision thérapeutique. Par exemple, l'emploi de techniques rapides (produisant des résultats en 24 h) d'identification des bactéries pathogènes et de détermination de leur sensibilité aux antibiotiques peut améliorer le pronostic du patient et réduire le coût de la prise en charge de l'infection par rapport aux méthodes conventionnelles de diagnostic.

Le rôle des microbiologistes peut, bien évidemment, s'étendre au conseil en antibiothérapie sur la base des résultats ainsi générés. Ce type de consultance est idéalement conduit par un clinicien infectiologue quand il s'agit d'affiner le diagnostic différentiel et d'instaurer un traitement anti-infectieux empirique. L'instauration précoce d'un traitement antibiotique efficace permet la réduction de la mortalité associée aux infections sévères telles que sepsis ou pneumonies. L'intervention de l'infectiologue comme consultant permet d'améliorer l'efficacité du traitement empirique ou basé sur des résultats bactériologiques partiels, et conduit à un pronostic plus favorable de l'épisode infectieux. La meilleure performance thérapeutique résultant de l'intervention d'un infectiologue semble notamment liée à une meilleure appréhension des facteurs de risque d'infection et de prédiction de pathogènes de sensibilité réduite aux antibiotiques. Cette meilleure appréhension est conditionnée par la connaissance de l'épidémiologie locale, fruit de la collaboration entre le microbiologiste, l'infectiologue et l'épidémiologiste hospitalier. Seule une approche intégrée de la part du microbiologiste et de l'infectiologue est donc à même d'exploiter de façon optimale les compétences spécifiques de chacun d'entre eux. La discussion quotidienne des prélèvements importants et des cas cliniques difficiles entre infectiologues et microbiologistes est éminemment souhaitable.

Le mode d'organisation des activités des microbiologistes et des infectiologues hospitaliers est extrêmement variable selon le pays, et elle varie également d'institution à institution au sein de chaque pays. Cependant, l'impor-

tance d'une intégration fonctionnelle de ces deux disciplines médicales a été récemment soulignée dans de nombreux débats et publications, tant en Europe qu'aux États-Unis. Celle-ci passe également par une réflexion sur la formation dans ces deux spécialités médicales. Au minimum, leurs cursus respectifs doivent permettre l'acquisition par les microbiologistes d'une formation clinique en infectiologie et une formation de laboratoire pour les infectiologues. Certains pays comme le Royaume-Uni vont plus loin et proposent une formation intégrée de ces deux disciplines.

Mieux former les professionnels à l'utilisation des antibiotiques

La problématique de la progression inquiétante de la résistance bactérienne aux antibiotiques, dont les hôpitaux sont l'un des foyers de sélection et de transmission dans la population, font de la qualité de l'usage des antibiotiques dans les établissements de soins l'une des priorités d'action de santé publique recommandées aux États membres par le Conseil de l'Union européenne en novembre 2001. De nombreuses études ont en effet mis en évidence que les médecins hospitaliers prescrivent trop d'antibiotiques et de surcroît les utilisent de façon souvent inappropriée. Plusieurs facteurs contribuent à cette utilisation inadéquate, tels que la confusion devant le choix de molécules disponibles, l'utilisation passionnelle ou défensive des antibiotiques, l'influence promotionnelle de l'industrie pharmaceutique ou le manque de formation dans le domaine des maladies infectieuses au cours de la formation médicale. Ces divers motifs ont entraîné ces dernières années une augmentation de la consommation hospitalière des médicaments anti-infectieux dont la pertinence doit être aujourd'hui remise en question.

Des plans d'actions nationaux sont actuellement mis en œuvre en Europe pour promouvoir une approche rationnelle et prudente des antibiotiques, notamment en médecine hospitalière. Parmi les éléments clés figure le développement d'une approche multidisciplinaire. Une des étapes structurelles envisagées en Belgique, en France et dans d'autres pays consiste dans la création d'une commission ou groupe pluridisciplinaire de gestion des antibiotiques dans chaque établissement. Cette commission regroupe les compétences des cliniciens, microbiologistes, pharmaciens et hygiénistes. Dans notre institution, un groupe de gestion de

l'antibiothérapie réunit ainsi depuis dix ans infectiologues et microbiologistes, mais aussi pharmaciens, et épidémiologistes hospitaliers afin de proposer aux cliniciens une politique cohérente dans l'utilisation des antibiotiques. Ce groupe fonctionne comme une sous-commission de la Commission du médicament et en liaison directe avec la direction médicale et le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (Clin). Tous les aspects relatifs à l'utilisation des antibiotiques y sont abordés, tels que la composition du formulaire thérapeutique reprenant les seules spécialités admises à l'hôpital, le choix des présentations, le développement et la mise à jour d'un référentiel consensuel de recommandations thérapeutiques, l'information au prescripteur, l'analyse des consommations, la relation entre la consommation et l'évolution de la résistance, et l'évaluation de la qualité de l'usage et de l'adéquation de celui-ci aux recommandations. Cette approche a certainement contribué à une meilleure utilisation des ressources antibiotiques malgré les moyens limités disponibles pour assurer les missions d'évaluation en l'absence d'un financement spécifique de celles-ci. Ce système fonctionne grâce à la crédibilité « sur le terrain » d'une équipe transversale de médecins infectiologues consultants qui sont disponibles de manière continue pour l'ensemble des services spécialisés de l'institution.

En Belgique, une Commission de coordination de la politique antibiotique (CCPA) a récemment été constituée au niveau interministériel pour développer une stratégie à long terme de gestion rationnelle de l'usage des antibiotiques et en assurer la coordination intersectorielle. Au niveau national, des incitants financiers limitant le remboursement des antibiotiques en prophylaxie chirurgicale aux produits et doses recommandées dans la littérature ont conduit à une importante diminution de l'usage inadéquat dans cette indication. La CCPA a confié à des experts pluridisciplinaires, en liaison avec les sociétés savantes, l'élaboration de recommandations thérapeutiques basées sur la méthodologie de l'« evidence-based medicine ». Elle conduit et diffuse auprès des praticiens des analyses comparatives de la consommation hospitalière des antibiotiques, et détermine les priorités de financement de programmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques. De plus, cette commission a entrepris une campagne d'information des praticiens et du public sur l'usage prudent des antibiotiques.

Cette commission a également proposé

aux ministres l'établissement d'une commission pluridisciplinaire de gestion des anti-infectieux dans les hôpitaux, ainsi que le financement d'un médecin ou pharmacien délégué à la gestion de l'antibiothérapie pour la réalisation de ses missions. Un programme national de formation inter-universitaire de 3^e cycle en gestion de l'antibiothérapie sera dès cette année accessible aux microbiologistes, infectiologues et pharmaciens afin de développer les compétences nécessaires à la gestion et l'évaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques. Au-delà, une réflexion est nécessaire pour ouvrir largement aux médecins de diverses spécialités (y compris la microbiologie médicale) des formations aboutissant à une compétence reconnue en pathologie infectieuse afin de pouvoir généraliser la fonction de médecin référent en pathologie infectieuse dans les établissements de soins.

En conclusion, les défis posés par les développements de la technologie médicale et ses complications infectieuses et la maîtrise des bactéries résistantes aux antibiotiques nécessitent une collaboration étroite et structurelle entre cliniciens, microbiologistes, hygiénistes et pharmaciens hospitaliers, tant dans la prise en charge quotidienne des patients que dans l'élaboration avec les autres acteurs hospitaliers de la politique de qualité des soins et de son évaluation permanente. De plus, l'investissement de moyens humains pour des missions transversales dans ce domaine présente selon plusieurs études un rapport coût-bénéfice favorable à moyen terme au niveau des dépenses de santé et contribue à long terme à la préservation de l'écologie bactérienne et de l'efficacité thérapeutique des antibiotiques. ■



Infections nosocomiales : l'avis des usagers

L'association de lutte, d'information et d'étude des infections nosocomiales souhaite une meilleure information des patients et leur participation à la lutte contre les infections nosocomiales. Le Lien demande notamment la prise en charge des ostéites dans des établissements référents.

Alain-Michel Ceretti

Président du Lien, association de lutte, d'information et d'étude des infections nosocomiales

Notre association Le Lien, a aujourd'hui quatre ans. Tous les jours, des dizaines de nouveaux témoignages nous arrivent et nous permettent ainsi d'avoir une vue assez claire du sentiment qu'ont les usagers du système de santé des infections nosocomiales en général et de la leur en particulier.

Il est important de rappeler qu'avant 1997, la plupart des personnes hospitalisées n'avaient pas de réelle conscience du risque nosocomial. Depuis l'affaire de la Clinique du sport, qui a été largement médiatisée à partir de septembre 1997, relayée par d'autres affaires telles que l'épidémie d'*acinetobacter baumannii* à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, mais aussi plus récemment les problèmes de légionellose à l'hôpital Pompidou, ont fait prendre conscience à l'opinion publique de la réalité des infections nosocomiales. Les journalistes et la presse grand public ne sont pas étrangers à cette prise de conscience. Il est certain que la presse en général aborde systématiquement les infections nosocomiales en termes de scandale. Dans ces conditions, la plupart des personnes touchées par une infection nosocomiale pendant leur hospitalisation s'estiment, elles aussi, victimes d'un dysfonctionnement par définition évitable.

Un problème de communication

Ce sentiment de victime est malheureusement entretenu par les médecins eux-mêmes. En effet, nous constatons que systématiquement les malades touchés par une infection témoignent de l'incapacité totale des équipes soignantes à dialoguer et communiquer sur l'infection en question. Pour autant, le malade

constatant qu'il est infecté, ne serait-ce que par les doses d'antibiotiques importantes qu'on lui a prescrit subitement, prend conscience de son infection et accepte d'autant moins le mutisme des soignants qui le prennent en charge.

Récemment, un infectiologue renommé constatait que la plupart des chirurgiens sont subitement frappés de cécité lorsqu'une infection nosocomiale survient après l'une de leurs opérations. Il est incontestable que les médecins n'ont pas la culture de l'échec et, lorsque celui-ci survient, préfèrent pour la plupart éviter le dialogue par probable crainte soit de l'affrontement, soit de devoir tout simplement s'expliquer, et dans ces conditions ils créent eux-mêmes un climat malsain qui confortera le malade dans son sentiment d'être la victime d'une erreur qu'on veut lui cacher. Car en effet, pour le patient isolé dans sa chambre, ne rien dire c'est mentir.

Il est certain que plus d'un contact sur deux vers notre association est lié à un besoin d'informations sur l'infection proprement dite, le type de germe, et la façon dont elle a pu se produire. N'est-ce pas le rôle des professionnels de santé qui ont pris en charge le malade que de lui expliquer le mécanisme ayant abouti à l'infection, ce qu'est le germe, comment le combattre et plus globalement répondre à toutes les questions qui préoccupent légitimement la personne concernée ?

Que penser d'un malade qui nous annonce qu'il a été touché par un *staphylococcus aureus Méti R*, sachant qu'il est parfaitement incapable de déchiffrer ce qu'il lit dans les comptes rendus d'hospitalisation ?

N'est-ce pas, de la part des professionnels

de santé, une volonté délibérée que de laisser dans l'ignorance le patient en utilisant un vocabulaire dont ils sont certains qu'il sera incapable de comprendre ? Ne pas lui donner les informations nécessaires à la compréhension des documents qu'il va recevoir, tels que le compte rendu opératoire ou le compte rendu d'hospitalisation, n'est certainement pas de nature à protéger les médecins d'une éventuelle réaction du malade.

La jurisprudence aussi bien civile qu'administrative a depuis plusieurs années considéré que toutes les infections nosocomiales ont un caractère responsable. Beaucoup de médecins estiment ces dispositions comme injustes car ne correspondant pas à la réalité scientifique des infections nosocomiales, considérant que beaucoup d'entre elles sont inévitables. Pour autant, est-il scandaleux que le doute profite à la victime ? Et réellement de quoi profite-t-elle ?

Une procédure judiciaire longue et coûteuse

Certains professionnels de santé ou assureurs brandissent la judiciarisation de l'infection nosocomiale comme un risque d'inassurabilité des professionnels de santé. Qu'en est-il réellement ? Si l'on considère qu'il y a 10 000 victimes par an d'infections nosocomiales et 800 000 personnes touchées, on ne peut que constater que par rapport à ce nombre important d'infections, le nombre de procédures est particulièrement faible. Cela s'explique par deux raisons majeures.

La première : c'est l'expérience qui montre qu'il faut en moyenne 40 mois pour obtenir réparation et que le coût moyen d'une procédure est de l'ordre de 3 800 euros, pris en charge par la victime. Ainsi, l'envie d'en découdre sur le plan judiciaire pour une victime qui n'est pas lourdement touchée est très vite stoppée dès lors qu'elle prend conscience des difficultés de la procédure, mais aussi de son coût.

La deuxième : fort est de constater que la plupart des infections nosocomiales ne laissent pas de préjudices corporels extrêmement lourds. Si l'on prend comme cas d'école l'affaire de la Clinique du sport et les infections à micobactérie xénopi qui se sont développées sur la colonne vertébrale des patients, on constate aujourd'hui, quatre ans après les premières plaintes, alors que les expertises ont toutes été rendues, que la victime la plus lourdement touchée bénéficie d'une IPP (invalidité permanente et partielle) de 35 %, et que la plupart des victimes ont

une invalidité mesurée entre 10 et 15 %. En fait, deux personnes simplement ont une invalidité supérieure ou égale à 30 %. La plupart des usagers du système de santé sont aussi des assurés sociaux et bénéficient de la Sécurité sociale. Ainsi bien souvent c'est le préjudice de la Sécurité sociale qui fait la plus grosse partie de l'indemnisation. Partant du principe que l'on ne peut être indemnisé deux fois pour le même préjudice, beaucoup de victimes constatent à l'arrivée qu'elles se sont battues d'abord et avant tout pour permettre à la Sécurité sociale de se rembourser des frais médicaux qu'elle a dû payer ainsi que des indemnités journalières qu'elle a dû verser.

Ainsi, sauf à ce que le préjudice corporel et professionnel donc financier soit particulièrement lourd, on ne peut pas dire que les indemnités versées à l'occasion d'une infection nosocomiale soient importantes. C'est précisément la faiblesse des sommes récupérées par la victime elle-même qui l'incite à ne pas lancer l'action judiciaire.

Notre association reçoit chaque année plus de 1 000 dossiers, tous susceptibles de pouvoir être indemnisés car tous relevant d'une infection à caractère nosocomial. Pour autant nous n'envoyons chaque année pas plus de 200 personnes devant les tribunaux. Il est donc, me semble-t-il, faux de considérer l'infection nosocomiale comme un risque ingérable pour les assurances.

Enfin, il est significatif de constater que 80 % des procédures que nous mettons en place pour nos adhérents, s'agissant donc des infections aux conséquences les plus graves, sont d'origine orthopédique. L'infection osseuse est incontestablement la première cause de judiciarisation des infections à caractère nosocomial. Le Sou Médical a confirmé de son côté que 80 % des actions judiciaires contre les médecins qu'il assurait en matière d'infection nosocomiale étaient elles aussi d'origine orthopédique liées à des infections osseuses.

Éviter les infections... évitables

Ce constat est d'autant plus intéressant que tous les experts s'accordent à dire que l'orthopédie fait partie des chirurgies propres pour lesquelles le risque zéro peut être atteint dès lors qu'il s'agit d'une chirurgie programmée. N'est-ce pas paradoxal que finalement la plupart des actions judiciaires liées à des infections nosocomiales soient directement liées à des infections que l'on connaît comme étant évitables ?

En matière de réglementation concernant les infections nosocomiales, il existe toute une batterie de textes allant du signalement obligatoire à la décontamination des endoscopes, en passant par la traçabilité des instruments chirurgicaux. Autant de réglementations qui sont supposées maîtriser et réduire le risque d'infection nosocomiale. Cependant, plusieurs études ont démontré que 70 % des infections nosocomiales évitables étaient d'origine manu-portées. Les solutions hydro-alcoolisées, une alternative au lavage des mains, ont démontré leur efficacité. Il semble donc aujourd'hui qu'on ait un outil efficace pour éviter au maximum les infections de ce type. De ce point de vue, le patient pourrait être un véritable acteur de sa propre santé et en l'occurrence de sa sécurité. En effet, en systématisant la mise en place de diffuseurs de solutions hydro-alcoolisées au pied de chaque lit, le malade pourrait lui-même constater que le personnel soignant qui le prend en charge a bien utilisé le produit et le simple fait probablement que le malade soit en mesure de constater ou pas l'utilisation dudit produit pourrait être de nature à motiver le personnel à l'utiliser. Car en effet, de deux choses l'une, soit on se trompe en écrivant que 70 % des infections évitables sont manu-portées et dans ce cas nous demandons aux spécialistes de nous donner la réalité des chiffres, soit il s'agit bien d'une réalité, auquel cas nous devons concentrer tous nos efforts pour changer les comportements en matière de lavage de mains traditionnel ou par solutions hydro-alcoolisées. Sur ce terrain, nous pensons que le patient et les associations qui le représentent ont un véritable rôle à jouer.

La plupart des usagers réclament une lisibilité en matière de qualité du système et en particulier des établissements de santé et de leur capacité à maîtriser le risque infectieux. Nous pensons que tous les établissements doivent accepter de s'engager vers une totale transparence en matière d'infection nosocomiale. Ce ne sont pas les taux bruts que nous demandons pour le grand public, car ils sont susceptibles de lui donner de fausses informations et par là même une fausse sécurité. En effet, beaucoup considéreraient que 5 % d'infections est faible alors qu'en matière d'orthopédie ce taux est particulièrement scandaleux. À l'inverse, certains services qui prennent en charge des patients très lourds, voire âgés, ont naturellement des scores d'infection nosocomiale qui paraîtront élevés pour le grand public alors



Les infections liées aux soins médicaux

qu'ils témoignent d'une efficacité réelle en matière de maîtrise du risque infectieux. Ce n'est donc ni une note ni un taux que l'on doit communiquer au grand public, mais le résultat d'une expertise objective. Car ce n'est qu'en accompagnant le grand public vers la compréhension de la logique nosocomiale que l'on pourra développer le sens critique de l'usager tel qu'il a pu se développer chez nos membres.

Nous pensons qu'à ne pas vouloir communiquer sur la qualité des établissements de santé le système démotive les équipes les plus performantes, sans pour autant encourager les moins performantes à s'améliorer. Il s'agit là d'un nivellement par le bas qui ne bénéficie à personne, si ce n'est aux établissements les moins performants.

En conclusion, il est certain que pour le grand public l'infection nosocomiale est la plupart du temps considérée comme fautive, que la médiatisation constante de certaines affaires, voire de décisions judiciaires comme l'arrêt Perruche avec les débats que l'on a pu entendre, contribue à la prise de conscience des malades de leurs droits. Est-ce pour autant anormal ?

Les propositions du Lien

Notre association a pour but non seulement d'aider les personnes victimes d'infection nosocomiale à obtenir réparation des lourds préjudices qu'elles ont subis, mais aussi d'être un partenaire responsable des autorités sanitaires. De ce point de vue, nous souhaiterions voir deux mesures mises en place.

- La première : il s'agit de responsabiliser les patients porteurs de bactéries multirésistantes en leur proposant de s'auto-signaler dès qu'ils sont pris en charge dans un établissement de santé. On sait en effet que l'identification rapide des réservoirs de germes est un facteur essentiel de la lutte contre les bactéries multirésistantes et de leur propagation à l'intérieur d'un service voire d'un établissement. Ainsi, chaque personne qui aura été dépistée positive d'une bactérie multirésistante, infectée ou non, devra à chaque nouvelle hospitalisation se signaler auprès des personnels soignants. Il s'agit là d'une mesure de nature à la protéger elle-même, mais aussi toutes les autres personnes hospitalisées. La traçabilité des porteurs de bactéries multirésistantes peut être un axe important de la lutte contre ce fléau.

- La deuxième concerne la prise en charge des ostéites. En effet, notre association collabore de façon très étroite avec l'hôpital de la

Croix-Saint-Simon à Paris. Historiquement, c'est dans cet établissement qu'ont été prises en charge toutes les personnes victimes des infections à micobactérie xénopi. Cet établissement a démontré son excellence en matière de chirurgie septique et d'identification des germes.

Nous souhaitons que l'exemple de la Croix-Saint-Simon soit décliné en province et que dans chaque région un établissement référant à travers un réseau spécifique puisse prendre en charge les personnes victimes d'infection osseuse.

Nous envoyons 15 à 20 personnes chaque mois dans cet établissement. Aujourd'hui les listes d'attente s'allongent. Est-il normal qu'une personne infectée à Toulouse soit obligée de monter à Paris pour être prise en charge ? Nous avons donc demandé officiellement à Bernard Kouchner en décembre dernier de s'intéresser à la mise en place pour la première fois au monde d'un réseau dédié aux ostéites afin que les établissements composant ce réseau puissent bénéficier de moyens spécifiques et que les personnes touchées par ce type de pathologie puissent être orientées systématiquement vers ces établissements référents. Beaucoup trop d'infections osseuses sont contractées dans des établissements qui n'ont absolument pas les moyens, ni sur le plan technique, ni en termes de compétence, d'identifier rapidement le germe incriminé, de mettre en place les protocoles antibiotiques et de faire un suivi efficace. Combien de chirurgiens renvoient leurs malades infectés vers un établissement voisin supposé plus performant et plus efficace ?

Cette dernière mesure pourrait paraître ambitieuse, mais elle semble correspondre à un réel besoin de santé publique et pourrait répondre aussi à la crainte de certains, car en effet, en agissant rapidement sur une infection, on minimise d'autant les risques de complications sérieuses, tant médicales que judiciaires. ■

Hygiène des mains dans le cadre de la lutte contre les infections liées aux soins

Qu'est-ce que tu as aux mains ?

L'hygiène des mains est la première mesure de prévention des infections. Elle s'améliore considérablement au cours d'une campagne de promotion de la désinfection des mains à l'aide de solutions hydro-alcooliques

Didier Pittet

Médecin responsable de l'unité de prévention et contrôle de l'infection, Hôpital cantonal, Genève

La transmission croisée des agents pathogènes par les mains du personnel soignant est la cause principale des infections acquises au cours des soins ainsi que de la propagation des résistances bactériennes aux antibiotiques. La pratique optimale de l'hygiène des mains, que ce soit par le lavage conventionnel à l'eau et au savon, médicalisé ou non, ou par friction hydro-alcoolique, demeure la première mesure de prévention. Malheureusement, l'observance de ce geste pluriquotidien pour les soignants est très faible, ne dépassant que rarement 50 %.

Lavage des mains... au placard

L'hygiène des mains comprend globalement le lavage et la désinfection hygiénique des mains. L'efficacité du lavage des mains au moyen d'un savon est influencée par de nombreux facteurs. Les savons antiseptiques ont une action qui dépend de la dose administrée. La durée du lavage est un facteur important, non seulement à cause de l'action mécanique mais aussi pour obtenir un temps de contact suffisant afin que l'agent désinfectant agisse. Le temps de friction des mains dépend du savon antiseptique utilisé, mais ne peut en aucun cas être inférieur à 10-15 secondes. La qualité du rinçage est importante car d'une part l'effet mécanique de l'eau élimine les micro-organismes et d'autre part les résidus de savon peuvent, à long terme, abîmer la peau des mains. Le séchage des mains au moyen de serviettes en papier jetables est plus hygiénique que l'utilisation multiple de serviettes en tissu. L'opération de lavage des mains prend du temps. Pour un soignant, la durée moyenne mesurée pour se rendre au

lavabo, se laver les mains suivant les recommandations et revenir au chevet du patient est supérieure à 1 minute.

Friction hydro-alcoolique, révolution ?

La friction des mains au moyen d'une solution hydro-alcoolique est une alternative au lavage des mains qui comporte l'avantage de pouvoir être réalisée rapidement, sans déplacement, et en l'absence de lavabo. Pour une efficacité optimale, le temps de contact doit être de 10-15 secondes. Elle épargne le temps nécessaire au déplacement, au rinçage ainsi qu'au séchage des mains. Par ailleurs, l'application d'un agent antiseptique immédiatement disponible, rapide à appliquer et efficace en quelques secondes seulement constitue une alternative compatible avec l'enchaînement des processus de soins, en particulier lorsqu'ils sont pratiqués chez le même patient. Au plan microbiologique, la solution hydro-alcoolique présente l'avantage d'un spectre antimicrobien plus large, ainsi que d'une efficacité sur les bactéries végétatives 100 fois supérieure sur la flore cutanée résidente que tous les savons antiseptiques disponibles. La friction des mains au moyen d'une solution hydro-alcoolique peut être choisie lorsque les mains ne sont pas souillées par des sécrétions, du sang ou tout autre liquide biologique. En effet, l'alcool perd une partie de son activité désinfectante en présence de matières organiques.

Mauvaise observance des pratiques

Bien que le lavage hygiénique des mains soit la mesure de prévention la plus efficace et la moins coûteuse, elle est aussi l'une des



Les infections liées aux soins médicaux

moins suivies. Les recommandations établies sont mal respectées, tant au plan qualitatif que quantitatif. De nombreuses études ont montré que la durée moyenne de friction des mains avec un savon est rarement supérieure à 10 secondes, au lieu des 30 secondes recommandées, ou que la mauvaise observance peut être liée à des contraintes de structure comme le trop faible nombre ou la localisation inopportune des lavabos, ou encore le recours à un savon inacceptable. Diverses investigations ont également révélé que les soignants connaissent mal les indications à l'hygiène des mains et que leur perception du niveau propre de performance est bien supérieure à la réalité : ainsi, des médecins pensant avoir été adhérents à 80 % affichaient une observance mesurée inférieure à 30 %. Finalement, le niveau d'éducation médicale moyen des soignants sur ce sujet semble extrêmement faible.

Plusieurs études ont chiffré l'observance des soignants à l'hygiène des mains au cours des soins ; en moyenne, celle-ci est inférieure à 50 %. Certains des paramètres clés associés à la mauvaise observance des pratiques d'hygiène des mains sont connus. Parmi ceux-ci, le nombre d'opportunités horaires au lavage hygiénique des mains : plus celui-ci est élevé, moins bonne est l'observance. La relation entre ces deux paramètres est linéaire et les conséquences, importantes. Ainsi, en réanimation par exemple, une infirmière devrait recouvrir un geste d'hygiène des mains pas moins de 20 fois par heure de soins en moyenne. Appliquant avec rigueur la technique conventionnelle de lavage des mains à l'eau et au savon, elle devrait donc passer au moins 30 minutes par heure de soins au seul geste d'hygiène des mains, ne laissant que la moitié du temps disponible aux soins dispensés au patient... Cette situation n'est pas compatible avec des soins de qualité. On comprendra dès lors aisément qu'une surcharge en soins puisse être associée à une mauvaise observance des pratiques élémentaires de soins, voire à un risque accru d'infections croisées.

Mais les contraintes liées au système dans lesquelles évoluent les partenaires de santé ne sont pas les seules expliquant la mauvaise observance des pratiques. Parmi les nombreux paramètres impliqués dans les comportements d'observance de l'hygiène des mains, on note par ailleurs ceux liés aux soignants eux-mêmes ainsi que ceux liés à l'institution dans laquelle ils travaillent. Ainsi, l'absence de participation active à la promotion de l'hygiène des mains

au plan institutionnel, de priorité institutionnelle envers l'hygiène manuelle, de sanctions administratives, qu'elles soient punitives ou de félicitation, ou encore l'absence de climat de sécurité institutionnelle sont autant de paramètres à incriminer pour expliquer le manque de motivation des soignants au respect des pratiques.

Nouvelles recommandations

Les indications à la pratique de l'hygiène des mains sont matière à débat. Un groupe d'experts internationaux réunissant des délégués de plusieurs sociétés et groupements — Centers for Disease Control and Prevention, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Society for Healthcare Epidemiology of America, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Infectious Diseases Society of America — a récemment revu et édité des recommandations pour les pratiques d'hygiène des mains en milieu de soins. La grande nouveauté est la notion que la friction hydro-alcoolique des mains constitue la technique de référence en matière d'hygiène manuelle, compte tenu en particulier d'une meilleure rapidité d'action, d'une efficacité antimicrobienne supérieure, ainsi que d'une accessibilité facilitée par rapport au lavage hygiénique conventionnel. Les recommandations des experts comprennent également une élaboration des aspects du choix des agents à utiliser et de la protection des mains, ainsi que des propositions par rapport aux stratégies de promotion de l'hygiène des mains, y compris les mesures administratives et les indicateurs de suivi.

Stratégies promotionnelles

L'identification de paramètres associés à une mauvaise observance des pratiques, ainsi que l'expérience de certaines institutions de soins ont permis d'identifier une série de stratégies utiles et efficaces pour promouvoir l'hygiène des mains. Ces stratégies comprennent l'éducation des soignants, l'observation systématique des pratiques et la restitution du niveau de performance, les améliorations technologiques, et en particulier la mise à disposition d'agents pour friction hydro-alcoolique, les rappels de l'importance de l'hygiène des mains sur le lieu de travail, la promotion et la facilitation des soins des mains des soignants par le conseil et la mise à disposition de crèmes hydratantes en particulier, la participation active des soignants à la promotion de l'hygiène des mains au niveau individuel et

références

1. Pittet D., Mourouga P., Perneger T. V., and the members of the Infection Control Program. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 126-130.
2. Pittet D., Boyce J. Hand hygiene and patient care : pursuing the Semmelweis legacy. *Lancet Infectious Diseases* 2001 ; April : 9-20.
3. Pittet D. Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000 ; 21 : 381-386.
4. Kretzer E. K., Larson E. L. Behavioral interventions to improve infection control practices. *Am J Infect Control* 1998 ; 26 : 245-253.
5. Boyce J., Pittet D., for the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force ; and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Hand hygiene guideline for healthcare settings. *Federal Register*, 2001.
6. Larson E. L., Early E., Cloonan P., Sugrue S., Parides M. An organizational climate intervention associated with increased handwashing and decreased nosocomial infections. *Behavioral Medicine* 2000 ; 26 : 14-22.
7. Pittet D., Hugonnet S., Harbarth S., et les membres de l'Infection Control Program. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000 ; 356 : 1307-1312.
8. www.hopisafe.ch

institutionnel, la promotion d'un climat de sécurité institutionnelle dont l'hygiène des mains fait partie intégrante, et la prévention des situations de surcharge de travail, de sur-occupation des lits et de manque de personnel. Il est important de réaliser que la plupart des stratégies énoncées ne sont ou n'ont été que d'une efficacité limitée, les plus efficaces limitées dans le temps, et que seules les approches multimodales, c'est-à-dire utilisant plusieurs stratégies simultanément, ont montré une efficacité réelle et durable.

Histoires à succès

Entre 1977 et 2001, plusieurs études comportant une évaluation des pratiques d'hygiène des mains avant et pendant ou suivant l'implémentation d'une campagne de promotion, et mesurant l'impact sur les taux d'infections croisées, ont été publiées. De même, les effets bénéfiques de promotion de l'hygiène des mains ont été démontrés dans le cadre d'interventions dans des écoles, des jardins d'enfants, ainsi qu'au sein de communautés définies.

Les résultats d'une campagne de promotion de l'hygiène des mains menée à Genève ont été les suivants. Après une observation des pratiques conduite en décembre 1994, une intervention multimodale a impliqué :

- mesure répétée, à intervalle de six mois, de l'observance à l'hygiène des mains ;
- restitution de la performance moyenne institutionnelle et par service après chaque période d'observation ;
- promotion de la friction hydro-alcoolique ;
- promotion de l'hygiène des mains par l'intermédiaire d'affiches murales largement distribuées, renouvelées périodiquement, figurant l'importance de l'hygiène et des soins des mains sur les infections nosocomiales et de l'emploi préférentiel de la désinfection hydro-alcoolique par rapport au lavage conventionnel.

La campagne de promotion a été largement soutenue au plan administratif et médico-soignant. En particulier, les services de maintenance ont été mis à contribution dans l'affichage mural et le renouvellement des affiches ; les soignants ont participé à la préparation des affiches murales en collaboration avec l'artiste et le service de prévention des infections. Une équipe pluridisciplinaire, composée de représentants des divers secteurs et groupes de soignants et collaborateurs de l'institution, a été mise sur pied afin de suivre l'évolution des différents

aspects organisationnels de l'intervention. La méthodologie et les principaux résultats sont disponibles (www.hopisafe.ch). Globalement, les résultats nets montrent une amélioration notable et soutenue de l'observance moyenne institutionnelle. L'impact de l'amélioration de l'observance à l'hygiène des mains a été une diminution très marquée du taux de prévalence des infections nosocomiales. En tenant compte de paramètres extrêmement conservateurs, évaluant les coûts additionnels moyens économisés de 2 200 euros par infection, et estimant que seulement un quart de la réduction observée des infections aurait été secondaire à l'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains, la stratégie de promotion est très largement avantageuse au plan coût-efficacité.

Ainsi, le choix d'un agent pour l'hygiène des mains et les options stratégiques facilitant la promotion de son utilisation à large échelle ne doivent pas être liés au seul coût d'acquisition du produit. Une amélioration de l'observance à l'hygiène des mains, même minime, aura rapidement un impact bénéfique au plan coût-efficacité.

Conclusions pratiques

Les recommandations jusqu'ici en vigueur pour les actes d'hygiène des mains étaient inadéquates à la réalité des soins ; elles ont été revues. L'hygiène manuelle par friction hydro-alcoolique est actuellement reconnue comme la première des mesures afin d'améliorer l'observance des soignants, leur permettant en particulier de respecter les recommandations. La promotion de l'hygiène des mains doit être une priorité institutionnelle et les stratégies utilisées multimodales. L'amélioration soutenue des pratiques d'hygiène manuelle est associée à une réduction des infections croisées, dont l'impact économique dépasse largement les frais liés à l'acquisition des agents d'hygiène des mains. ■



tribunes

Les agents transmissibles non conventionnels, ou prions : risques de santé publique

Les processus de transmission de l'infection aux prions sont mal connus. L'état des connaissances, à la fois de ces agents et de leur transmission, permet de proposer un certain nombre de mesures de prévention et de précaution.

Dominique Dormont
Professeur, CEA, Service de neurovirologie, Centre de recherches du Service de santé des armées, École pratique des hautes études

L'apparition de la maladie bovine et de la nouvelle forme de maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) a rappelé la possibilité qu'ont les agents transmissibles non conventionnels, ou prions (ATNC), de franchir les barrières interspécifiques même lorsque l'exposition a lieu par voie orale. À ce jour, l'ensemble de l'Union européenne est concernée par l'ESB et on estime à 180 000 le nombre d'animaux malades recensés en Grande-Bretagne et à moins de 5 000 en dehors du Royaume-Uni. Quelques cas autochtones ont maintenant été décrits en Europe centrale et au Japon, ce qui souligne la possibilité d'exposition des bovins à l'agent de l'ESB en dehors de l'Europe. Depuis 1996, date de la description des premiers cas de vMCJ, de nombreux faits expérimentaux sont venus soutenir l'hypothèse d'une infection de l'homme par l'agent de l'ESB [13, 48]. En mars 2002, 114 cas de vMCJ ont été rapportés au Royaume-Uni, 6 en France, 1 en Italie et 1 en république d'Irlande. L'émergence de cette nouvelle maladie pose au moins deux problèmes en termes de gestion de la santé publique : 1) quelles sont les mesures nécessaires pour empêcher l'exposition humaine à l'agent de l'ESB ? 2) quelles sont les mesures permettant d'empêcher la transmission interhumaine secondaire du vMCJ au travers des actes médicaux et chirurgicaux ? La réponse à la première question est donnée par la mise en œuvre de l'élimination des abats à risque spécifié de la chaîne alimentaire humaine et animale et par le screening des animaux reconnus aptes à la consommation humaine à l'abattoir. La réponse à la deuxième question est aujourd'hui, au moins pour une part, plus

difficile. En effet, l'évaluation du risque de transmission interhumaine dépend de la stricte connaissance de la distribution de l'infectiosité chez le sujet infecté, en phase clinique ou préclinique, d'une part, et des procédures qui peuvent être appliquées aux actes médicaux et chirurgicaux pour « annuler » le risque « prions » d'autre part.

La distribution de l'infectiosité

La description récente de la présence de PrP-res et d'infectiosité dans les amygdales, les amygdales et la rate [14, 40] de sujets atteints de vMCJ suggère fortement une distribution de l'agent du vMCJ en dehors du système nerveux central à des niveaux significativement supérieurs à ceux observés dans la maladie sporadique et familiale. Le fait que les organes lymphoïdes soient infectieux indique que la probabilité de présence de l'agent infectieux, transitoire ou permanente, dans le sang périphérique doit être évaluée précisément. À ce jour, aucune maladie à prions naturelle n'est associée avec la présence d'infectiosité dans le sang. Toutefois, dans certains modèles animaux, il existe une infectiosité du sang, majoritairement associée aux cellules mononucléées. Les expérimentations visant à quantifier l'infectiosité dans le sang des patients atteints de vMCJ sont en cours, et leurs résultats devraient commencer à être connus dans le courant de l'année 2002. Enfin, l'absence de test de dépistage des individus infectés en phase asymptomatique gêne considérablement l'analyse fine de l'évolution de la distribution de l'agent infectieux, et donc la caractérisation des actes à risque dans le domaine médical et chirurgical.

Les procédures permettant l'inactivation ou l'élimination des ATNC

Plusieurs recommandations ont été produites par les instances d'expertise de l'OMS et européennes [25, 56]. Elles soulignent toutes la nécessité d'appliquer l'une des trois procédures suivantes : autoclavage à 134-136 °C pendant 18 minutes, traitement à la soude 1 N au minimum pendant 1 heure à température ambiante, traitement à l'eau de Javel pendant 1 heure à température ambiante. L'application d'une ou plusieurs de ces procédures aux actes médicaux et chirurgicaux considérés comme « à risque » permet de limiter voire d'annuler le risque de transmission lié aux instruments de chirurgie. Par ailleurs, des mesures comme la nanofiltration (15 nm) des produits d'origine biologique à utilisation thérapeutique permet d'augmenter le niveau de sécurité de ces médicaments.

Les mesures de prévention et de précaution

D'une façon générale, on peut considérer que, dans la problématique des maladies à prions, deux types de mesures peuvent être proposées :

- Les mesures de prévention, qui con-

cernent la mise à niveau de la stérilisation et des pratiques chirurgicales à l'hôpital et la gestion du risque d'exposition de l'homme à l'agent de l'ESB au travers de l'alimentation ou de l'utilisation thérapeutique de certains dérivés d'origine bovine.

- Les mesures de précaution, qui s'adressent à des risques non démontrés mais considérés comme possibles compte tenu de l'état d'avancement des connaissances scientifiques. Il s'agit par exemple des mesures qui visent à diminuer un éventuel risque transfusionnel (déleucocytation des dons de sang, filtration des plasmas, mise en place d'une réflexion sur la définition des indications de la transfusion) et de celles minimisant la probabilité de présence d'un prion au sein d'un dérivé plasmatique (nanofiltration).

La progression des connaissances induira nécessairement un ajustement de la limite entre prévention et précaution : ainsi, en 1996, les premiers cas de vMCJ ont fait passer l'absence d'exposition de l'homme à l'agent de l'ESB du domaine de la précaution à celui de la prévention, dès lors que l'implication de l'agent bovin a été montrée dans le développement du vMCJ. Pour ce qui concerne les maladies à prions, cette

évolution est forcément lente, compte tenu d'une part des incubations très longues des maladies de ce groupe chez l'homme et chez l'animal (cinq ans en moyenne chez le bovin et plus de 10 ans chez l'homme) et d'autre part des incertitudes dans ce domaine qui sont majeures et qui gênent toute approche quantitative du risque ; en effet, on ignore la dose minimale infectieuse d'agent de l'ESB pour l'homme, la force de la barrière d'espèce « bovin — homme » n'est pas connue, la durée de la période d'incubation du vMCJ n'est pas déterminée, et les effets de l'exposition de l'homme à des doses subinfectieuses répétées dans le temps ne sont pas du tout connus. Enfin, il est impossible aujourd'hui de prédire le nombre de cas de vMCJ à venir, tant au Royaume-Uni qu'en France. Les estimations les plus fiables font état de quelques centaines de cas en Grande-Bretagne [75], mais tous les modélisateurs insistent sur la prudence qui doit accompagner la prise en compte de ces modèles tant qu'on ne disposera pas d'un recul suffisant, estimé à dix ans, par rapport à la description des premiers cas : l'aide à la décision apportée par la modélisation ne sera vraiment pertinente qu'en 2005. ■

L'état des connaissances

Les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) sont des maladies neurodégénératives lentes toujours mortelles qui peuvent être transmises à l'animal de laboratoire et pour lesquelles des accidents iatrogènes ont été rapportés dans la littérature [11]. Les micro-organismes qui en sont à l'origine sont les agents transmissibles non conventionnels (ATNC) ou prions, qui se distinguent par leurs propriétés atypiques au sein du règne des micro-organismes. En effet, bien qu'ils possèdent des propriétés proches de celles des virus conventionnels (ils sont titrables, filtrables, clonables *in vivo*, la susceptibilité de l'hôte dépend de facteurs génétiques et des souches différentes d'ATNC caractérisées par leur pathogénicité peuvent être décrites), leur résistance inhabituelle aux procédés d'inactivation [45, 72] et la composition exclusivement

protéique des fractions infectieuses spécifiques [61-63] a fait proposer l'hypothèse que ces agents pourraient être des entités infectieuses purement protéiques.

À ce jour, la purification et la caractérisation des prions ne sont pas effectuées : en particulier, dans l'état actuel des possibilités technologiques, il est impossible d'obtenir des fractions suffisamment pures pour permettre une caractérisation biochimique précise. Il n'est toujours pas possible de visualiser ces agents en microscopie électronique. L'analyse biochimique des fractions infectieuses semi-purifiées montre la présence de lipides, de glucides, de protéines et d'acides nucléiques. Toutefois, les acides nucléiques ne sont pas spécifiques et sont de petite taille.

Le seul composant variant avec le titre infectieux est la quantité de protéine PrP, une protéine de l'hôte qui s'accumule sous une forme patholo-

gique, la PrP-res ou PrP-sc [54, 61-63]. La protéine PrP est une sialoglycoprotéine de 30-35 kDa majoritairement exprimée par les neurones chez l'individu normal. Au dehors du système nerveux central, elle est exprimée par les cellules du système immunitaire et du système réticuloendothélial. Le gène codant la PrP est situé sur le bras court du chromosome 20 chez l'homme et comprend deux exons séparés par un intron de 10 kilobases [55] : la totalité de la séquence codante est dans le second exon. Cette protéine de 253 acides aminés est exprimée à la face externe de la membrane cellulaire où elle est ancrée par un glycosyl-phosphatidyl-inositol [18]. Sa demi-vie est de quelques heures et elle est rapidement réinternalisée pour être dégradée par les enzymes protéolytiques cellulaires. Chez l'individu infecté, la protéine PrP devient résistante partiellement aux enzymes



L'état des connaissances (suite)

protéolytiques et échappe au catabolisme cellulaire ; cette acquisition de résistance aux protéases n'est pas liée à une modification de la séquence primaire en acides aminés. Elle est plus probablement due à l'adoption d'une conformation pathologique stable [64]. Les méthodes biophysiques ont permis de montrer que le contenu en hélices alpha et en feuillets bêta plissés était différent dans la protéine normale et dans la protéine pathologique. La structure secondaire de la protéine PrP normale (PrP-c) est majoritairement en hélices alpha, et celle de la protéine pathologique est majoritairement en feuillets bêta plissés [23]. En 1996 et 1997, la structure tridimensionnelle de la PrP normale (PrP-c) de souris a été déterminée en résonance magnétique nucléaire [67, 68]. La PrP normale est composée d'un long fragment flexible à l'extrémité N-terminale, et d'une portion globulaire dense allant de l'acide aminé 121 à l'acide aminé 231 comprenant trois hélices alpha et deux petites structures en feuillets bêta plissés antiparallèles.

Malheureusement, la structure 3D de la PrP-res reste inconnue aujourd'hui. Par ailleurs, des expériences menées *in vitro* ont montré que la PrP-res pathologique dérivait de la PrP-c, et que l'accumulation de la protéine anormale se faisait sans hyperexpression des messagers correspondants. Le mécanisme post-transcriptionnel de l'accumulation de la PrP est maintenant admis [17-19]. À ce jour, la PrP-res copurifie avec l'agent infectieux, et les dissociations ente infectiosité et PrP-res sont exceptionnelles [47].

Les hypothèses protéiques

Les hypothèses les plus couramment admises aujourd'hui sont les hypothèses dites « protéiques ». L'hypothèse du prion [65] suppose que la pathogénicité est liée uniquement à l'acquisition d'une conformation pathologique par la protéine PrP [23]. Cette modification de la structure tridimensionnelle serait consécutive à une dimérisation entre un monomère de protéine normale et un monomère de PrP-res. La formation du dimère aurait

pour conséquence l'acquisition de la conformation pathologique par la protéine normale. Cette vision révolutionnaire de la transmission de l'information et de la pathogénicité en microbiologie impliquerait que la PrP puisse adopter un nombre relativement important de conformations stables et transmissibles d'individu à individu puisque plusieurs dizaines de souches de tremblante naturelle du mouton ont été identifiées par inoculation au rongeur [28, 44]. D'autres théories protéiques ont été proposées, en particulier celles qui donnent à la PrP un rôle d'auto-chaperonne [50] : si la PrP est normalement repliée, comme c'est le cas chez l'individu non infecté, elle va orienter le repliement de la protéine PrP native vers une forme correctement repliée et la PrP ainsi « maturée » sera alors fonctionnelle. Si la PrP présente dans l'environnement de la protéine native est une PrP à conformation pathologique, elle va orienter le repliement vers un état pathologique, assurant ainsi la propagation de la conformation pathologique. ■