

# Tuberculose: aspect médico-légaux

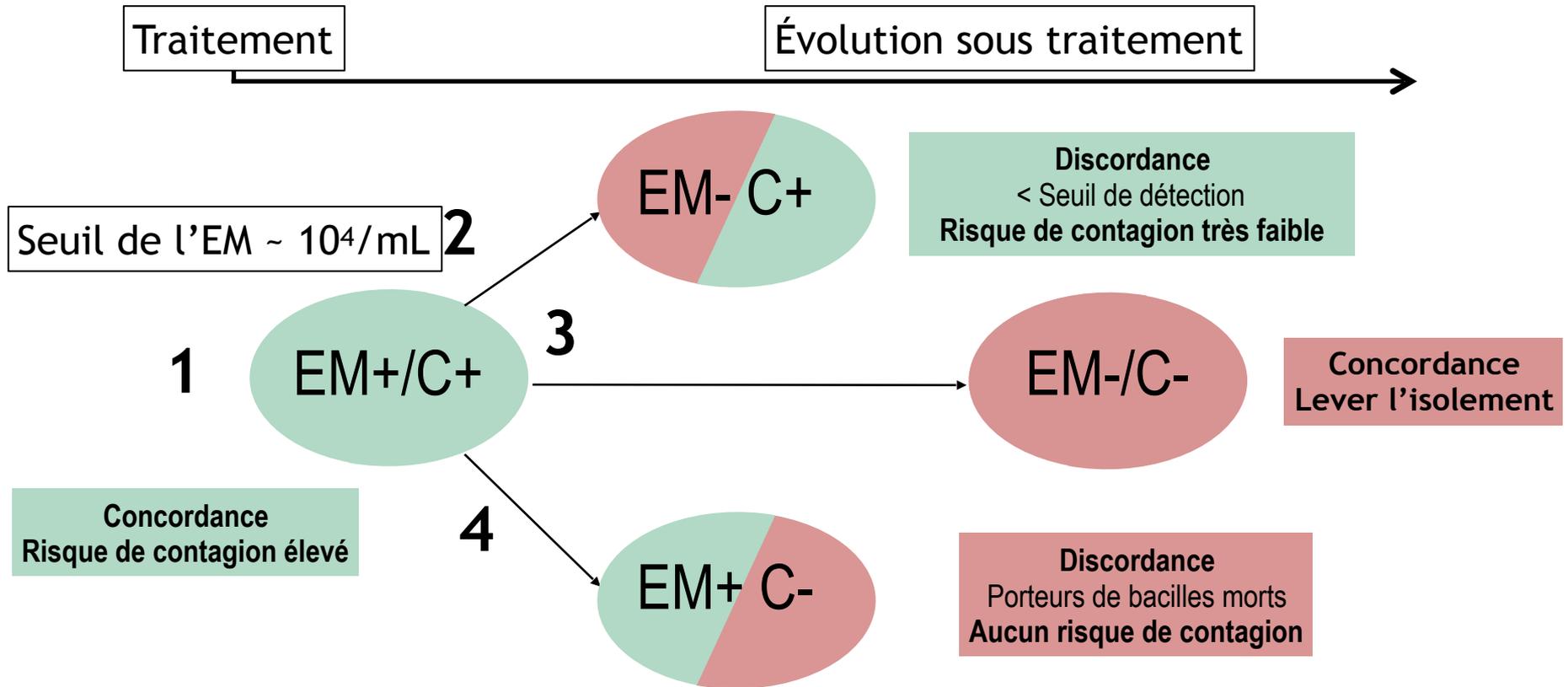
*Isolement et obligation de soins, de la théorie à la pratique*

Renaud Bouvet, Rennes - Benjamin Wyplosz, Paris

28 mars 2019



# Évolution tuberculose EM+



## Critères d'EM+ prolongé :

- caverne (OR : 4)
- charge bacillaire élevée (OR 2,9)
- retard à la prise en charge (OR 3,5)
- tuberculose multi-résistante

- **Durée pour déclarer culture négative** : 42 jours
- **Cultures se positivent** d'autant plus tard qu'il y a peu de bacilles

# Quand lever l'isolement ?

Lever l'isolement dans la tuberculose (TB) pulmonaire sous traitement reste un défi

2 attitudes

## Pour 1-3 semaines (M+)

Facteurs cliniques de contagion s'améliorent (toux) ⇔  
Diminution de la charge bacillaire à J14 ⇔  
Survenue de porteurs bacilles morts (M+/C-) ⇔  
Contamination intra-familiale a déjà eu lieu ⇔  
À pondérer : évolution clinique, charge bacillaire  
initiale, environnement, risque de résistance,  
observance ⇔

Sortie de malades contagieux ?

## Pour 3 examens M-

Certitude de non-contagion  
~50 % encore EM+ à M1 et ~20 % à M2  
Bacilles morts (M+/C-) : évènement rare < 3  
semaines  
Risque de transmission extra-familial/inobservance  
À pondérer : insertion sociale, coût élevé lié à des  
durées prolongées d'hospitalisation

Isolement excessif ?

# Recommandations 2013 (SF2H)

## Recommandation RT4

**RT4** La durée des précautions Air en cas de tuberculose pulmonaire active contagieuse (examen microscopique positif ou conviction clinique) est d'au moins 15 jours à partir de la mise en route du traitement. **C**

On prendra en compte pour lever les précautions Air :

- l'absence de facteurs de risque de multirésistance aux antibiotiques (primo-traitement, observance au traitement, bonne réponse clinique au traitement),
- la diminution de la toux,
- l'intensité de l'inoculum de départ (appréciée par l'examen microscopique) et son évolution sous traitement,
- l'environnement du patient et la présence ou non d'immunodéprimés dans le service d'hospitalisation. **C**

## Commentaires

■ La qualité du prélèvement (expectoration spontanée ou induite, tubage gastrique...) est un élément majeur de l'interprétation des résultats bactériologiques.

■ Le guide *Surveiller et prévenir les infections associées aux soins* (ministère de la Santé, 2010) considère (R160) que trois examens microscopiques négatifs sont nécessaires avant la levée de l'isolement pour les cas initialement positifs à l'examen microscopique.

■ La persistance d'un examen microscopique positif sous traitement, peut correspondre à la présence de bacilles morts et n'est donc pas suffisante pour affirmer la persistance de la contagiosité.

■ Par ailleurs, la négativité de l'examen microscopique ne suffit pas pour affirmer la « non-contagiosité ».

■ Dans le cas où des patients et/ou des personnels auraient été exposés à un cas (patient ou soignant) de tuberculose contagieuse, le suivi des sujets « contact » sera réalisé grâce à une collaboration entre le CLAT, le service de santé au travail et l'EOH.

# Enquête de pratiques en France (2015)

Questionnaire par mail : 311 praticiens en France

Raisons pour lever l'isolement air	N (%)
≥ 15 jours de traitement avec une évolution clinique favorable	106 (34,1)
Systematiquement après 15 jours de traitement efficace	59 (19,0)
3 examens microscopiques (EM) négatifs	99 (31,9)
Cultures négatives	2 (0,6)
Diminution significative des BAAR à l'EM	2 (0,6)
Fin de la toux	3 (1,0)
Autre	15 (4,8)
Non précisé	25 (8,0)
Total	311 (100)

Méchaï F. *et al* IJTLD 2015

# En pratique ?

À 1 mois de traitement : 40 % à 50 % des malades sont encore « M+ »

Fortùn JAC 2006, Kim ARRD 1984, Mitchison ARRD 1993, Migliori ERJ 2018

Jusqu'à 3-4 mois quand souche MDR, voir 6 mois si XDR (car attente de C-)

Guglielmetti CID 2014, Diacon NEJM 2014

**Répercussions pour les malades** : sentiment d'emprisonnement, solitude et ennui, sentiment d'exclusion et peur de la stigmatisation, honte et culpabilité d'être contagieux et dangereux : difficultés de prise en charge et à rester à l'hôpital en isolement.

AbdelBar S et al. JNI 2009

Que faire en cas de difficultés à respecter l'isolement ?

# ISOLEMENT ET SOINS CONTRAINTS

# Hypothèse de soins contraints

- Une réalité étrangère d'efficacité démontrée
  - USA Oscherwitz, *et al.* 1997 ; Lerner 1999 ; Gasner, *et al.* 1999
  - Israël Weiler-Ravell, *et al.* 2004
  - Irlande Duffy, 2009
  - Allemagne
- Une préoccupation française constante
  - Utilité d'une « injonction thérapeutique » Chouaïd 2004 ; Dautzenberg , *et al.* 2006
  - Mais pas de dispositif juridique spécial
  - Application du droit commun de l'acte médical

# Licéité de l'acte médical

- Conditions légales de l'atteinte à l'intégrité physique art. 16-3 c. civ.
  - Nécessité médicale
  - Consentement
- Nécessité médicale
  - Protection de la santé / sauf hypothèses alternatives
  - Santé individuelle
    - Droit à la protection de la santé art. L.1110-1 CSP
    - De valeur constitutionnelle Const. 1946, préamb., al. 11
  - Santé collective
    - Effacement de la volonté individuelle / nécessité et proportionnalité
    - Cf. vaccinations obligatoires C. const., 20 mars 2018, n°2015-458 QPC

# Licéité de l'acte médical

- Consentement
  - Initialement exigence tirée de la qualification contractuelle Civ., 20 mai 1936
  - Exigé au nom du respect de la personne humaine Req., 28 janv. 1942
  - Exigé au nom du respect de la dignité de la personne, de valeur constitutionnelle C. const., 27 juill.1994, n°94-343/344 DC
  - Droit du patient : principe de la codécision art. L.1111-4 CSP
  
  - En négatif: consécration du refus de soins
    - Jurisprudence judiciaire / administrative (...) / européenne CEDH 29 avr. 2002, n°2346/02
    - L. 9 juin 1999 ; L. 4 mars 2002 ; L. 25 avril 2005 ; L. 26 janv. 2016 ; L. 2 févr. 2016
  - Ignorance diagnostic /pronostic
    - Sauf risque de transmission/contamination pour des tiers art. L.1111-2/art. R.4127-35 CSP
  
  - Consentement ⇔ Volonté Bouvet 2018

Protection de la santé collective



Effets de la volonté individuelle

# Licéité de l'acte médical

- Exceptions
  - Nécessité médicale : intérêt thérapeutique d'autrui
  - Consentement : non recevable
    - Urgence
    - Incapacité physique ou psychique à consentir
- Hypothèse BK
  - Cumul d'exceptions ?
    - Intérêt thérapeutique d'autrui : **NON**
    - Consentement non recevable : **NON**
  - Alternative ?

## « Soins obligés »

- Vaccinations obligatoires
- Soins psychiatriques sans consentement
  - Impossibilité à consentir en raison de troubles mentaux nécessitant des soins
    - Demande d'un tiers : décision du directeur de l'établissement art. L.3212-1 et s. CSP
    - Risque pour la sûreté des personnes ou d'atteinte grave à l'ordre public : décision du préfet art. L.3213-1 et s. CSP
  - Hypothèse TB : **NON**
- Soins pénalement ordonnés
  - Supposent décision judiciaire à l'encontre d'une personne poursuivie pour la commission d'une infraction
    - Obligation de soins art. 132-45, 138 c. pén.
    - Injonction de soins art. 131-36-4 c. pén. ; L.3711-9 et s. CSP
    - Injonction thérapeutique art. L.3413-1 CSP
  - Hypothèse TB : **NON**

# Mesures de police administrative

- Etat garant de l'ordre public
  - Bon ordre, sûreté, tranquillité, salubrité publiques
  - Moralité publique et respect de la dignité humaine
  - ⇒ Pouvoir de police administrative : respect de l'ordre public
    - De nature préventive ≠ police judiciaire : de nature répressive
    - Sous le contrôle du juge administratif
- Autorité de police administrative générale = préfet
  - + compétence spéciale en matière de police sanitaire
    - Prévention des maladies transmissibles art. L.1311-1 et s. CSP
  - Possibilité d'exercer des pouvoirs de police municipale art. L.2215-1 CGCT
    - Faire cesser les fléaux calamiteux tels que les maladies épidémiques ou contagieuses art. L.2212-2 CGCT
    - Hypothèse TB : OUI
      - Cas XDR 2010 Alpes-Maritimes : fugues + volonté de retourner au Portugal en car
      - Arrêté préfectoral d'isolement septique, transport sanitaire vers le Portugal

# Législation sur les menaces sanitaires graves

- Conditions art. L.3131-1 et s. CSP
  - Menaces sanitaires graves appelant des mesures d'urgence
  - Notamment menace d'épidémie
- Ministre de la santé
  - Toute mesure proportionnée aux risques encourus et appropriée aux circonstances de temps et de lieu afin de prévenir et de limiter les conséquences de la menace sur la santé des populations
  - Habilitation du préfet
    - Toutes mesures d'application
    - Y compris individuelles
    - Théoriquement : mesures de confinement voire obligation de soins, vaccinations obligatoires , interdictions de circulation... Truchet, 2007
  - Avis n° 106 CCNE
    - « Danger de mesures non proportionnées au risque ou relevant d'une conception maximaliste du principe de précaution »
    - ... contrôle du juge administratif

# Législation sur les menaces sanitaires graves

- Application
  - Hypothèses
    - Hyperendémie d'infections invasives à méningocoque B (Haute-Normandie, 2008-2009)
    - Epidémie de grippe A H1N1 (2009)
  - Mise en œuvre
    - Mesures d'ordre général
      - Recommandation de vaccination
      - Organisation de la prise en charge de masse de sujets potentiellement atteints
        - » Fonctionnement ports/aéroports/gares/juridictions, distribution kits de ttt, substitution princeps par générique
    - Mesures d'ordre individuel
      - Arrêté ministériel du 29 avr. 2009, abrogé le 1<sup>er</sup> juill. 2009
      - Habilitation du préfet à décider d'une mise en observation ou placement en isolement
      - Non utilisé

# Législation sur les menaces sanitaires graves

- Hypothèse TB : **OUI**
  - ARS Midi-Pyrénées saisie d'un cas XDR
    - Refus de suivre les mesures de protection individuelle
    - Refus de suivre les recommandations médicales
    - Malgré information relative au risque pour autrui
    - En l'absence d'altération cognitive
  - Procédure
    - Saisine du ministre par le DG-ARS
    - Arrêté ministériel d'habilitation du préfet le 22 oct. 2012
    - Arrêté préfectoral (Aveyron) du 26 oct. 2012

# Législation sur les menaces sanitaires graves

- Arrêté ministériel
  - Motifs
    - Généraux
      - Emergence et progression continue au niveau national et international des TB à bacilles résistants
      - Transmission TB par voie aérienne
      - Limitation des possibilités thérapeutiques et gravité TB MDR et XDR
    - Individuels
      - Sujet XDR refusant le traitement et l'isolement
      - Risque de contamination des proches et d'atteinte grave et immédiate à leur santé et à la santé d'un nombre important d'autres personnes
- ⇒ Qualification d'un **danger pour la santé publique créé par cette personne**
- ⇒ Critère de **nécessité**

# Législation sur les menaces sanitaires graves

- Arrêté ministériel
    - Dispositif
      - Autorisation au préfet de procéder à son confinement par périodes de 15 jours maximum
      - L'arrêté ministériel doit fixer la durée et le lieu du confinement
      - En cas de disparition du risque, levée de la mesure sans délai
      - Conditions cumulatives
        - TB MDR ou XDR avec facteurs objectifs de contagiosité entraînant un risque pour des tiers
        - Danger grave et immédiat pour la santé de l'entourage lié au refus de soins et au contact avec des tiers
        - Refus, partiel ou total, de la PEC sanitaire adaptée à son état de santé
        - Mise en demeure préalable de recevoir des soins ou, à défaut, de rester isolée avec information des conséquences d'un refus
- ⇒ **Nécessité et proportionnalité**

# Législation sur les menaces sanitaires graves

- Arrêté préfectoral
  - Motifs
    - Menace sanitaire grave
      - Conséquences du refus: risque de contamination de tiers par TB XDR = danger grave pour la santé publique
  - Dispositif
    - Art. 1<sup>er</sup> : mise en demeure de respecter scrupuleusement de protocole de PEC médicale et d'appliquer les mesures de protection individuelle (isolement septique)
    - Art. 2 : à défaut, mesure de confinement devant donner lieu à un nouvel acte administratif
- ⇒ Nécessité et proportionnalité
- En l'espèce: mise en demeure efficace, pas d'application de l'art. 2

## Discussion

- Réponse inédite
- Réponse graduée
- Réponse efficace
  - Menace d'un niveau de contrainte supérieur suffisante
  - Déjà observé aux USA : effet incitatif permettant d'obtenir l'adhésion du sujet dans  $\frac{3}{4}$  des cas Pritchett, *et al.* 2009
- Quid du contrôle de légalité ?
  - Gravité de la menace et urgence de la réponse
    - Juridiquement : nécessité et proportionnalité
    - Médicalement : épidémiologie
    - Cf. motivation : « émergence et progression continue au niveau national et mondial des TB à bacilles résistants »
  - Conciliation protection de la santé des populations / garanties des droits individuels des malades Boggio, *et al.* 2008
  - Office du juge judiciaire s'agissant d'une mesure privative de liberté ?

# Références

- Oscherwitz T, Tulskey JP, Roger S, *et al.* Detention of persistently non adherent patients with tuberculosis. *JAMA* 1997;278:843-6.
- Lerner BH. Catching patients: tuberculosis and detention in the 1990s. *Chest* 1999;115:236-41.
- Gasner MR, Maw KL, Feldman GE, *et al.* The use of legal action in New York City to ensure treatment of tuberculosis. *N Engl J Med* 1999;340:359-66.
- Weiler-Ravell D, Leventhal A, Coker RJ, *et al.* Compulsory detention of recalcitrant tuberculosis patients in the context of a new tuberculosis control programme in Israel. *Public Health* 2004;118:323-8.
- Duffy ST. The power of detention in the management of non-compliance with tuberculosis treatment: a survey of Irish practitioners and analysis of potential legal liability. *Public Health* 2009;123:81-5.
- Chouaïd C. L'injonction thérapeutique peut-elle être justifiée en pathologie respiratoire ? *Info Respiration* 2004;63:11-2.
- Dautzenberg B, Postel-Vinay N. Injonction thérapeutique. L'exemple de la tuberculose. *Info Respiration* 2006;74:17-20.
- Bouvet R. The primacy of the patient's wishes in the medical decision-making procedure established by French law. *Eur J Health Law* 2018;25:426-440.
- Truchet D. L'urgence sanitaire. *Rev Droit Sanitaire Soc* 2007;3:411-25.
- Pritchett EN, Schlossberg D, Lovett-Glenn G, *et al.* Legal intervention for non-adherent patients in the treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:323–7.
- Boggio A, Zignol M, Jaramillo E, *et al.* Limitations on human rights: are they justifiable to reduce the burden of TB in the era of MDR- and XDR-TB? *Health Hum Rights* 2008;10:121-6.

# Comment raccourcir la durée de l'isolement des malades EM+ ?

Disposer d'un test permettant de répondre rapidement à la question :

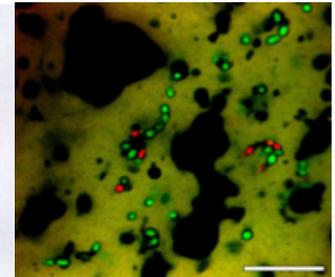
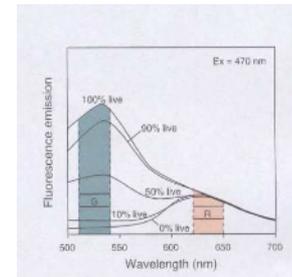
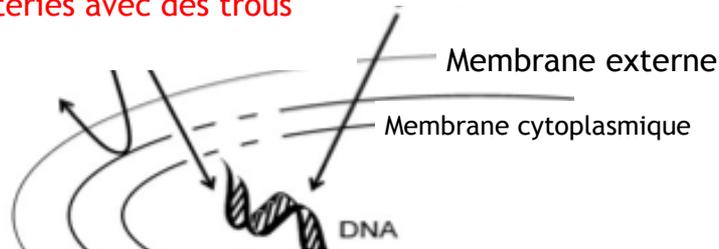
les bacilles vus dans les expectorations sous traitement sont-ils **vivants** ou **morts** ?

# Principe et méthodes

- L'idée : adapter à *Mycobacterium tuberculosis* le kit Live/Dead® BacLight test (Invitrogen) commercialisé pour visualiser en microscopie optique la viabilité de bactéries environnementales.
- Le principe :

2) Iodure de propidium qui ne pénètre que dans les bactéries avec des trous dans membrane

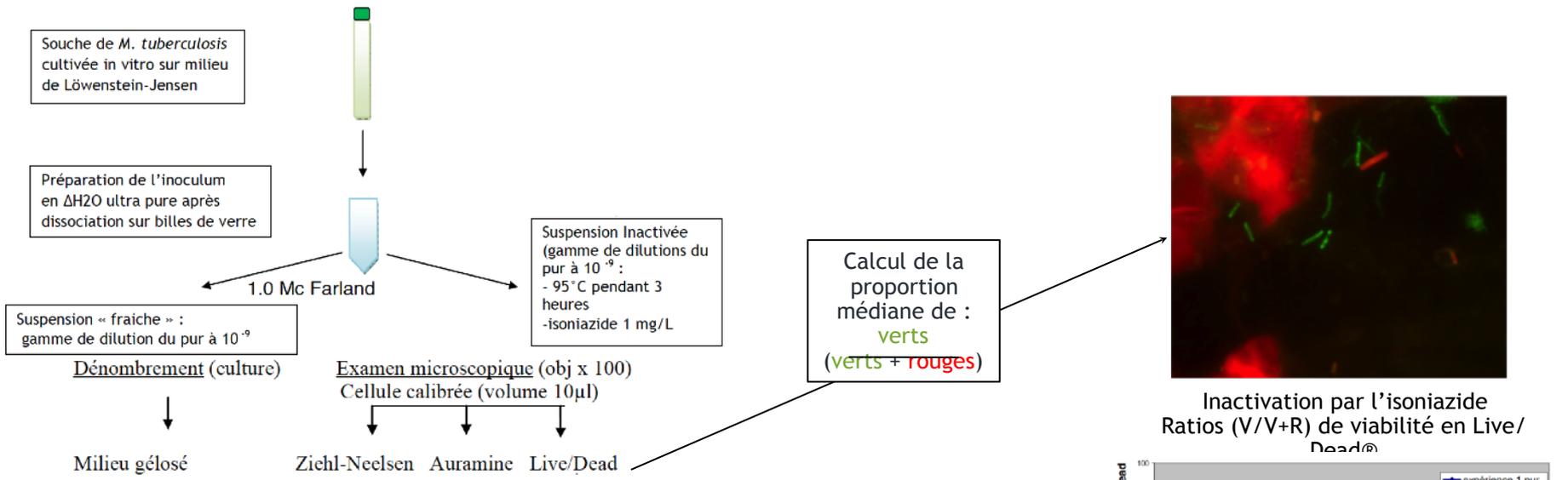
1) Syto 9 qui pénètre toutes les bactéries



*Lactobacillus lactis*  
(Bunthof et al 2001)

- La technique : 2 lavages/centri 15 mn, incubation 15 mn, fixation et observation, durée < 1h
- Le projet : comparer les résultats du test à ceux des cultures
  1. In vitro en inactivant des cultures de la souche H37Rv par la chaleur ou une exposition à l'isoniazide.
  2. Chez des malades EM+ pendant les 8 premières semaines de traitement antituberculeux.

# Résultats in vitro



1) Inactivation 3 h à 95 °C, échantillon toutes les heures

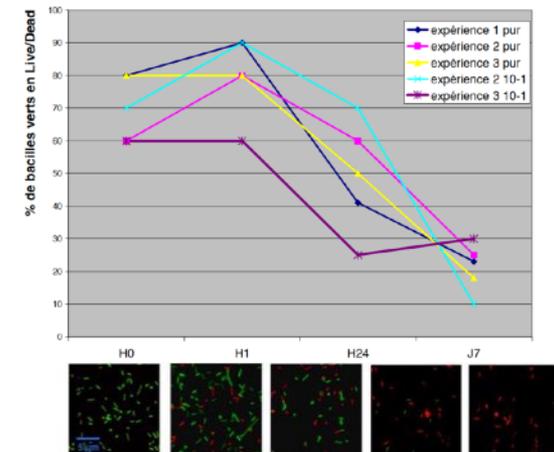
➤ Diminution de la proportion de **bacilles vivants** : 40 % à 1h, puis 0 % à 3h.

➤ Retard de quelques heures du test

2) Exposition à l'INH (1 mg/L), échantillons à J7 et J14

➤ Diminution de la proportion de **bacilles vivants** : 33 % à J7 et à 13 % à J14.

➤ Résultat attendu de bactéricidie avec l'INH

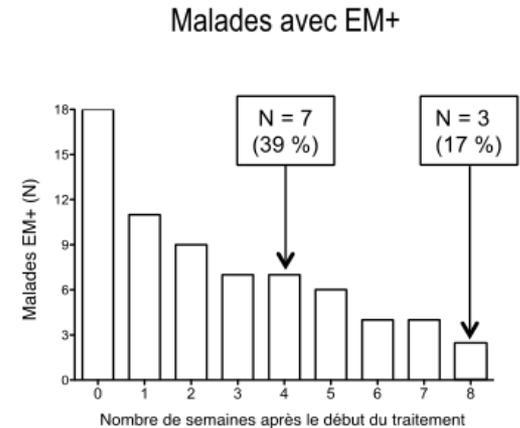


# Résultats cliniques

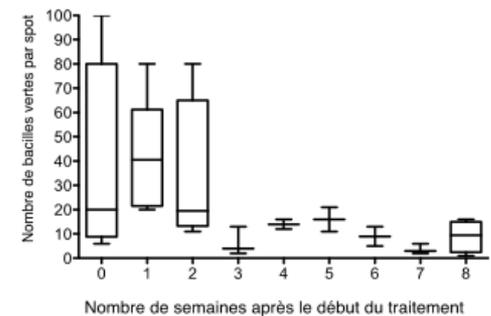
- Inclusion de 18 malades (âge moyen  $37 \pm 10,5$  ans) hospitalisés pour une tuberculose EM+ à Bligny (Briis-sous-Forge).
- 15 (83%) souches sauvages, 1 souche résistante à l'INH, 2 tuberculose MDR.
- Traitement adapté à l'antibiogramme
- Tous ont été suivis jusqu'à leur sortie de l'hôpital.
- Les prélèvements étaient collectés en routine pour EM à l'auramine et culture en milieux liquide et solide, et pour le test Live/Dead®.

# Résultats cliniques

- Avant traitement  
18 malades étaient M+/C+ (test L/D : **bacilles verts**)
- Sous traitement :  
à 4 semaines : 7 malades (39%) étaient M+/C+ (test L/D : **bacilles verts**)  
à 8 semaines : 3 malades (17%) étaient M+/C+ (test L/D : **bacilles verts**)
- À la fin de la période d'étude de 8 semaines :  
11 (61 %) malades étaient sortis car ils ne toussaient plus  
4 (22 %) malades étaient sortis car ils étaient M-  
3 (17 %) malades étaient hospitalisés car M+ et C+ (test L/D : **bacilles verts**)
- Tous les prélèvements M+ ont poussé en culture (C+) : pas de cracheurs de bacilles morts
- **Le test L/D a identifié des bacilles vivants dans tous échantillons (spécificité 100 %)**



D. Nombre de bacilles verts par spot

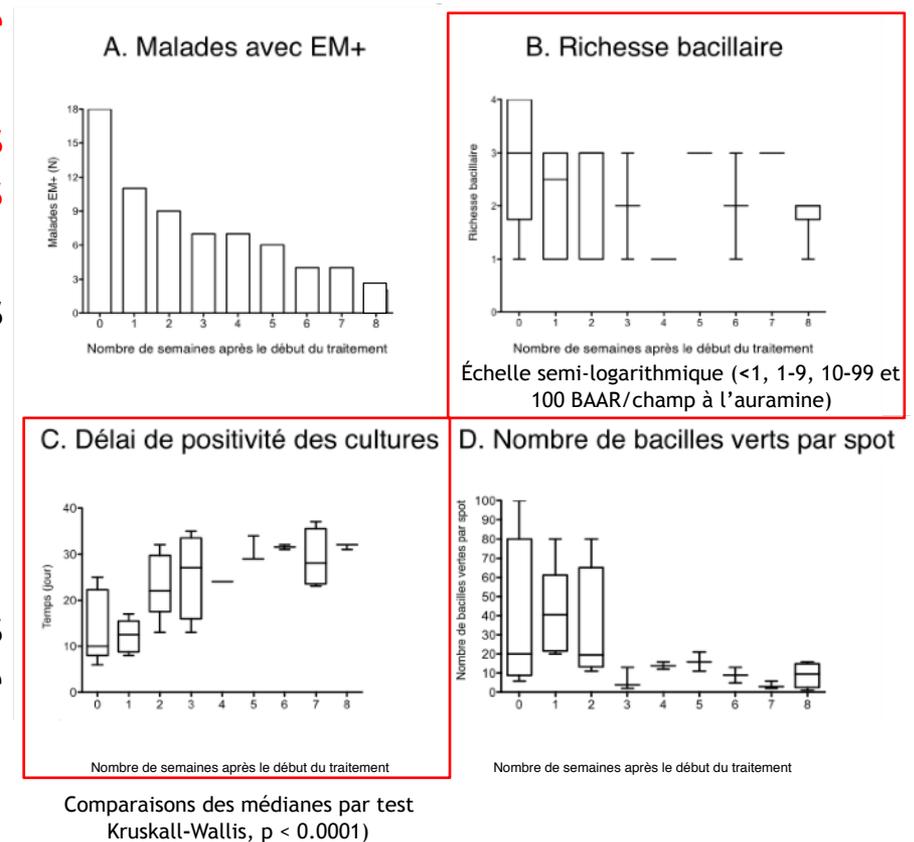


# Résultats microbiologiques

- A. Diminution du nombre de malades EM+.
- B. Diminution de la richesse bacillaire (OMS)
- C. Augmentation du délai de positivité des cultures de 10 à 30 j après 6 semaines de traitement.
- D. Diminution du nombre de bacilles verts par spot.

## Limites :

- Petit nombre de malades
- Pas de malades « cracheurs de bacilles morts » (EM+/C-) pour tester le bénéfice d'une levée précoce d'isolement



# Conclusion et perspectives

- Le test Live/Dead® BacLight test (Invitrogen) adapté à *M. tuberculosis* est spécifique : tous les prélèvements avec des bactéries viables ont poussé en culture.
- Prix abordable ( $\leq 1\text{€}/\text{test}$ ), facile à utiliser et rapide ( $<1\text{h}$ ) : surveillance de l'efficacité du traitement, décision de lever de l'isolement, en particulier dans les pays à faible niveau d'équipement en mycobactériologie.
- Perspectives : poursuivre le travail avec des malades suivis  $> 8$  semaines pour évaluer l'événement M+/C- et décider de lever des isollements avant le résultat des cultures

# PHRC : TB/VISA

- PHRC interrégional accepté en 2018 (205 000 €)
- Soutien du RENARCI et réseau AZAY
- Étude diagnostique, prospective sur cohorte multicentrique, non interventionnelle, 10 centres dont Bligny (soit 290 cas/an), 104 malades soit 620 prélèvements en 12 mois (pour avoir EM+/C-)
- Culot de crachat adressés au CNR à Lariboisière (Pr Cambau).
- **Objectif principal** : comparaison résultat qualitatif du test microscopique (positif si > 1 bacille viable) avec résultats de la culture (C) à 42 jours chez malades tuberculeux EM+ sous traitement
- **Objectifs secondaires** :
  - Résultat qualitatif d'un test moléculaire de viabilité avec PCR temps réel utilisant monoazide de propidium avec culture
  - Résultats quantitatifs des 2 tests
  - Décrire la cohorte de malades hospitalisés pour une tuberculose EM+
  - **Bénéfice potentiel sur la durée d'isolement et la sortie d'hospitalisation**

**Merci de votre attention**