



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



SÉRIE « TUBERCULOSES ET MYCOBACTÉRIOSES »

Coordonnée par François Xavier Blanc, Jean-Paul Janssens et Michel Underner

## Particularités de la tuberculose chez l'enfant

Specific features of tuberculosis in childhood

C. Delacourt

Service de pneumologie pédiatrique, hôpital Necker–Enfants-Malades,  
161, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 24 septembre 2010 ; accepté le 21 octobre 2010

Disponible sur Internet le 1 avril 2011

### MOTS CLÉS

Tuberculose ;  
Interféron gamma ;  
Test tuberculinique ;  
Enfants ;  
Adénopathie  
médiastinale

### KEYWORDS

Tuberculosis ;  
Interferon gamma ;  
Tuberculin skin test ;  
Children ;  
Mediastinal  
adenopathy

**Résumé** L'enfance est habituellement le moment du premier contact de l'hôte avec le bacille tuberculeux. La source de contamination est le plus souvent un adulte. Le risque d'infection chez l'enfant exposé est modulé par différents facteurs, liés à la contagiosité du cas index, aux conditions d'exposition et à l'enfant lui-même. Cette revue a pour objectif de décrire les particularités diagnostiques et thérapeutiques de l'infection tuberculeuse latente et de la tuberculose-maladie de l'enfant.

© 2011 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Primary infection with *Mycobacterium tuberculosis* usually occurs during childhood. The source of infection is most often an adult. The risk of infection in exposed children is modulated by various factors related to the infectiousness of the index case, exposure conditions, and the child himself. This review aims to describe the specific diagnostic and therapeutic features of latent TB infection and TB disease in childhood.

© 2011 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### Histoire naturelle et physiopathologie

L'enfance est habituellement le moment du premier contact de l'hôte avec le bacille tuberculeux, d'où le terme de

« primo-infection tuberculeuse » qui a longtemps été accolé aux formes pédiatriques d'infection tuberculeuse. La source de contamination est le plus souvent un adulte, même si la transmission d'enfant à enfant est possible [1]. *Mycobacterium tuberculosis* est un pathogène aux facettes multiples, capable d'induire aussi bien une maladie aiguë qu'un processus d'infection latente. La connaissance de l'histoire

Adresse e-mail : christophe.delacourt@nck.aphp.fr

0761-8425/\$ – see front matter © 2011 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.rmr.2010.10.038

naturelle permet de bien comprendre la grande variation d'expressions cliniques de l'infection tuberculeuse de l'enfant.

L'infection tuberculeuse se transmet essentiellement par voie aérienne. La lésion primaire (ou nodule primaire) dans le parenchyme pulmonaire va souvent disparaître, parfois en se calcifiant. Plus rarement, elle va augmenter de taille et s'étendre au parenchyme et/ou à la plèvre adjacente, expliquant la survenue d'épanchements pleuraux dans les primo-infections de l'enfant [2]. De ce site initial, les bacilles tuberculeux sont drainés par les macrophages vers les ganglions régionaux. C'est à ce stade que le risque de dissémination hémotogène est le plus important, entraînant des lésions soit focales, soit de type miliaire, dans différents viscères. Le développement de la réponse immunitaire spécifique, en deux à dix semaines, permet le plus souvent d'empêcher cette évolution, l'infection restant latente, sans signes clinique ni radiologique. Dans une minorité de cas, la multiplication bacillaire est mal contrôlée et une maladie clinique tuberculeuse, dite tuberculose-maladie (TM), apparaît, en règle dans l'année qui suit l'infection initiale. L'hypertrophie ganglionnaire caractérise la maladie observée lors de la primo-infection. Ces ganglions régionaux peuvent comprimer les voies aériennes adjacentes, entraînant atelectasie ou emphysème obstructif. Ils peuvent aussi se caséfier et se fistuliser dans les bronches ou dans la trachée, faisant courir le risque d'un accident asphyxique aigu.

Sur un plan physiopathologique, la différence entre infection latente et TM n'est donc pas si simple. La connaissance insuffisante des mécanismes conduisant de l'exposition à l'infection puis de l'infection au développement clinique de la maladie explique les difficultés à donner une définition claire de l'infection latente. L'infection tuberculeuse latente (ITL) est un syndrome clinique témoignant de trois événements : (a) il y a eu exposition à *M. tuberculosis* ; (b) une infection s'est développée et (c) le bacille a été contrôlé par la réponse immunitaire et réduit à un état quiescent [3]. En conséquence, le diagnostic d'ITL est déterminé par l'absence de maladie clinique et radiologique et la mise en évidence d'une réponse immunitaire spécifique (positivité de l'intradermoréaction [IDR] à la tuberculine ou réponse lymphocytaire spécifique in vitro).

Des données concordantes témoignent d'un certain degré de multiplication bacillaire au cours de ce processus d'infection dite « latente ». Des séries anciennes témoignaient déjà de la rare possibilité d'isoler quelques colonies bacillaires par culture de prélèvements provenant d'enfants exposés, asymptomatiques [4,5]. Les méthodes d'amplification génique ont confirmé cette présence potentielle de rares bacilles dans les voies aériennes d'enfants infectés avec radiographie de thorax normale [6,7]. Par ailleurs, la tomodensitométrie thoracique a révélé la présence de petites adénopathies hilaires ou médiastinales, invisibles à la radiographie de thorax, chez des enfants infectés [7–9]. Ces éléments témoignent à l'évidence d'un réel processus d'infection. Le caractère « latent » de cette infection est lié au fait que la population bacillaire reste très faible, car rapidement maîtrisée par les défenses immunitaires développées par le sujet infecté. Les traitements par mono- ou bithérapie ont démontré leur efficacité dans cette indication.

- Au cours de la primo-infection tuberculeuse, la lésion primaire (ou nodule primaire) du parenchyme pulmonaire va souvent disparaître, mais elle peut aussi augmenter de taille et s'étendre au parenchyme et/ou à la plèvre adjacente et gagner les ganglions régionaux qui s'hypertrophient.
- Le développement de la réponse immunitaire spécifique, en deux à dix semaines, permet le plus souvent d'empêcher cette évolution.
- Quand la multiplication bacillaire est mal contrôlée, une maladie clinique tuberculeuse, dite tuberculose-maladie (TM), apparaît en règle dans l'année qui suit l'infection initiale.
- L'infection tuberculeuse latente (ITL) est un syndrome clinique témoignant de trois événements : (a) exposition à *M. tuberculosis* ; (b) développement d'une infection et (c) contrôle du bacille par la réponse immunitaire qui le réduit à un état quiescent.
- Cette infection est latente parce que la population bacillaire reste très faible.

## Facteurs de risque d'infection tuberculeuse.

Le risque d'infection chez l'enfant exposé est modulé par différents facteurs, liés à la contagiosité du cas index, aux conditions d'exposition et à l'enfant lui-même (Tableau 1). La bonne connaissance de ces facteurs et la standardisation de leur recueil sont des éléments très importants pour l'amélioration de l'efficacité du dépistage. Cela permet d'évaluer le niveau de risque pour chaque enfant et de guider les indications thérapeutiques. Une fois l'enfant infecté, d'autres facteurs sont susceptibles de favoriser la progression immédiate vers la maladie (Tableau 1). Le principal de ces facteurs est le jeune âge de l'enfant. Jusqu'à cinq ans, le risque de progression vers la maladie en cas d'infection est très augmenté. Ce risque est surtout majeur pour les moins de deux ans, ce qui justifie la prophylaxie systématique dans cette tranche d'âge.

Nous avons récemment proposé un algorithme en population vaccinée, avec un taux de faux-négatifs inférieur à 3% chez l'enfant de moins de 15 ans [10]. La présence d'au moins un des sept facteurs de risque justifie la poursuite du dépistage (Tableau 2).

En moyenne, 20 à 25% des enfants sont infectés après exposition à un cas de tuberculose pulmonaire à leur domicile [11,12]. La proportion des infectés ayant d'emblée des signes de TM varie avec l'âge de l'enfant et peut atteindre 40% chez les moins de cinq ans. Le risque de réactivation ultérieure, tout au long de la vie, est plus flou, habituellement évalué entre 5 et 10% des infections latentes initiales.

- Un âge inférieur à cinq ans est un facteur de risque de développement d'une tuberculose-maladie, après un contact avec *M. tuberculosis*

**Tableau 1** Facteurs de risque d'identification d'infection et de progression vers la maladie chez des enfants exposés à un cas de tuberculose respiratoire.

	Facteurs augmentant le risque d'infection	Facteurs augmentant le risque de progression vers la maladie en cas d'infection
Facteurs liés au contamineur	Nombre croissant de bacilles à l'examen direct [10–12,110] Présence de cavernes à la radiographie de thorax [10–12,110] Tabagisme actif [10]	Présence de cavernes à la radiographie de thorax [10–12]
Facteurs liés à l'enfant exposé	Mauvaises conditions socioéconomique [10,110,111] Naissance dans pays à forte incidence de tuberculose [10,112] Adolescent [10,111] Lien familial de premier degré avec le contamineur [10,110] Tabagisme actif (adolescent) [10] Tabagisme passif [68,111]	Âge inférieur à 5 ans [10] Immunodépression Insuffisance rénale Diabète
Facteurs liés aux conditions d'exposition	Durée d'exposition [10,110] Répétition des expositions [110] Confinement lors de l'exposition [110] Proximité nocturne avec le contamineur [10,110]	

## Manifestation cliniques et paracliniques de l'infection tuberculeuse

### Clinique

Par définition, l'ITL ne s'accompagne d'aucun signe clinique. De nombreux cas de TM pédiatrique restent également asymptomatiques, pouvant même guérir spontanément, et n'être identifiés que plusieurs années plus tard. La présence de symptômes au cours de la TM est d'autant plus fréquente que l'enfant est jeune, en particulier avant

deux ans [13,14]. L'adolescence est également une période particulière, avec le développement de formes cavitaires très symptomatiques, comme chez l'adulte [13,15,16]. Lorsqu'ils sont présents, les symptômes sont non spécifiques: toux, fièvre, baisse de l'appétit, amaigrissement, signes auscultatoires localisés, détresse respiratoire.

Le risque de dissémination de l'infection, avec l'association de localisations extrathoraciques aux manifestations intrathoraciques, est particulièrement élevé chez l'enfant de moins de cinq ans [17]. Les localisations extrathoraciques peuvent également être observées dans environ un tiers des tuberculoses de l'adolescence [15].

**Tableau 2** Critères augmentant significativement le risque d'infection chez l'enfant vacciné de moins de 15 ans [10].

Lien de premier degré avec le contamineur  
Nuit(s) au même domicile que le contamineur  
Couverture sociale par AME ou CMU  
Contamineur avec caverne(s) radiologique(s)  
Contamineur avec  $\geq 100$  BAAR par champ  
Naissance dans pays avec incidence de tuberculose  $\geq 25/100\,000$  habitants  
Tabagisme actif

Un seul de ces critères impose la poursuite du dépistage, par Tubertest® et radiographie de thorax. L'absence de tous ces critères est associée à un risque inférieur à 3% de Tubertest® supérieur ou égal à 15 mm, ce qui correspond au taux d'infection ancienne dans cette tranche d'âge. La présence d'au moins quatre de ces critères correspond à un risque d'infection supérieur à 40%.

- Dans la forme patente, les symptômes sont non spécifiques: toux, fièvre, baisse de l'appétit, amaigrissement, signes auscultatoires localisés, détresse respiratoire.
- Les symptômes sont particulièrement fréquents avant l'âge de deux ans.
- Chez l'adolescent, il apparaît des formes cavitaires très symptomatiques, comme chez l'adulte, et les localisations sont extrathoraciques dans un tiers des cas.

### Diagnostic immunitaire

#### Intradermoréaction à la tuberculine.

L'IDR à la tuberculine a longtemps été le seul test validé capable d'identifier une infection tuberculeuse chez

l'enfant et reste l'outil de première ligne. L'importance de la réactivité tuberculique est étroitement corrélée au risque de TM ultérieure, y compris en population vaccinée par le BCG [18–21].

Les techniques pour les tests tuberculiques ont été standardisées [22]. L>IDR à la tuberculine commercialement disponible en France est le Tubertest® (0,1 mL = 5 UT de PPD-S). Le test doit être lu entre 48 et 72 heures après l'injection, par la mesure en millimètres du plus grand diamètre transversal de l'induration [23].

Plusieurs facteurs sont capables d'induire des réactions faussement négatives: injection trop profonde (sous-cutanée), lecture trop tardive ou sous-estimée, immunodépression, ou infection récente. Les infections par d'autres mycobactéries que *M. tuberculosis* ou la vaccination par le BCG induisent des réactions faussement positives. La méta-analyse regroupant les études évaluant l'impact du BCG sur la réactivité tuberculique montre que la spécificité associée au seuil de 10 mm est 87,4% [24]. Les indurations supérieures ou égales à 15 mm ne sont pas significativement plus fréquentes dans les populations vaccinées par le BCG que dans les populations non vaccinées [24]. La spécificité associée à ce seuil est donc très forte, supérieure à 98% [18,25]. En termes de sensibilité, environ 90% des enfants immunocompétents avec TM ont une induration supérieure ou égale à 10 mm [26–28], alors que seulement 75 à 83% ont une induration supérieure ou égale à 15 mm [15,29]. La sensibilité diminue chez le jeune nourrisson, surtout si une dissémination est associée [14,30]. Elle peut devenir très faible, inférieure à 30%, dans les formes congénitales ou post-natales précoces [30,31].

L'interprétation de l>IDR en population vaccinée n'a de sens que si ce test est réservé aux situations où la fréquence attendue de l'infection tuberculeuse est nettement supérieure à celle de la population générale: enfants exposés à un cas de tuberculose contagieuse ou situation clinique évocatrice de tuberculose. Dans ces situations, une induration supérieure ou égale à 15 mm, dans une population vaccinée par le BCG, doit être considérée comme témoignant d'une infection tuberculeuse [18,24,32]. C'est ce seuil qui a été retenu comme définition pour la déclaration de l'infection latente, effective depuis janvier 2003. Ce seuil doit toutefois être abaissé à 10 mm ou plus dans les situations les plus à risque d'infection: enfant étroitement exposé à un cas index très bacillifère ou porteur de cavernes radiologiques. Cette attitude permet d'optimiser les valeurs prédictives positive et négative de l>IDR en fonction de la fréquence attendue de l'infection, et donc d'adapter au mieux les décisions thérapeutiques [33].

En l'absence de vaccination par le BCG, le diagnostic d'ITL doit être proposé chez tout enfant dont l>IDR est supérieure ou égale à 10 mm. Dans des situations à très fort risque (contact étroit avec un adulte présentant des cavernes et/ou fortement bacillifère), un seuil de 5 mm doit être considéré [33].

À ces seuils, il faut ajouter les notions de conversion tuberculique (augmentation de taille d'au moins 10 mm entre deux tests) ou d'induration phlycténulaire, toutes deux classiquement associées au diagnostic d'infection tuberculeuse.

## Tests interféron-gamma

Deux tests commerciaux (Quantiferon® et T spot-TB®) sont capables d'identifier une infection tuberculeuse en mesurant la libération d'interféron gamma par les lymphocytes du patient, après stimulation par des antigènes très spécifiques du complexe *M. tuberculosis*, et absents des souches BCG (ESAT-6, CFP-10, TB7.7). Leur résultat est donné sous forme qualitative: positif, négatif ou indéterminé. La spécificité de ces tests, mesurée dans des populations à très faible risque d'infection, est supérieure à 95%, y compris dans les populations vaccinées par le BCG [34–36]. Leur sensibilité, mesurée chez des patients avec TM, est également très bonne en l'absence d'immunodépression associée, avec des valeurs autour de 90% [34–36]. Chez l'enfant, la sensibilité de ces tests apparaît moins bonne, autour de 80%, et leurs performances diagnostiques dans la TM ne sont pas meilleures – voire inférieures – à celles de l>IDR à la tuberculine [37,38]. Par ailleurs, la probabilité de réponses indéterminées augmente avec le jeune âge, pouvant atteindre 30 à 40% chez le très jeune nourrisson, en utilisation routinière [39,40]. Une approche quantitative de ces tests a récemment montré son intérêt dans l'évaluation des adultes suspects de TM [41], et mériterait d'être évaluée chez l'enfant.

La sensibilité de ces tests dans l'ITL est plus difficile à mesurer, puisque aucun examen ne permet d'affirmer ce diagnostic avec certitude. Le taux de positivité de ces tests est corrélé au degré d'exposition à la source contaminante, comme l'est le taux de positivité du test tuberculique [34,42]. La positivité de ces tests est également corrélée à un risque accru de TM ultérieure [43–48]. Ces tests semblent donc très performants. Toutefois, plusieurs études, y compris chez l'enfant, soulignent des discordances fréquentes entre IDR et tests interféron, lorsque le test tuberculique est très positif, compatible avec un diagnostic d'ITL [49–51]. La raison de ces discordances n'est pas encore très claire. Il pourrait s'agir d'une sensibilité insuffisante des tests in vitro dans le diagnostic de l'infection latente, ou au contraire d'une reconnaissance privilégiée des infections récentes par les tests in vitro. En faveur de cette seconde hypothèse, plusieurs études démontrent que les valeurs prédictives positive et négative d'un test interféron gamma pour le développement d'une TM ultérieure sont au moins égales, voire supérieures, à celles de l>IDR [43,47,48,52].

Dans l'état actuel des connaissances, la Haute Autorité de santé ne propose le remplacement du Tubertest® par ces tests dans le cadre d'un dépistage que chez le patient de plus de 15 ans (avis du 13 décembre 2006). Un élargissement de ces recommandations devrait bientôt intervenir.

- L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine reste l'outil diagnostique de première ligne.
- En l'absence de vaccination par le BCG, on évoque une infection tuberculeuse latente chez tout enfant dont l>IDR est supérieure ou égale à 10 mm (5 mm quand le risque d'infection est majeur).

- La sensibilité des tests tuberculiniques diminue chez le jeune nourrisson, surtout en présence d'une dissémination.
- Une induration supérieure ou égale à 15 mm, dans une population vaccinée par le BCG, doit être considérée comme témoignant d'une infection tuberculeuse, mais ce seuil doit être abaissé à 10 mm quand le risque d'infection est majeur.
- Pour poser le diagnostic d'infection tuberculeuse, on retient également la notion de conversion sérologique et la présence d'une induration phlycténaire.
- Deux tests permettent d'identifier une infection tuberculeuse en mesurant la libération d'interféron gamma par les lymphocytes du patient, après stimulation par des antigènes très spécifiques du complexe *M. tuberculosis* et absents des souches BCG.
- La positivité de l'IDR et des tests interféron est corrélée à un risque accru de TM ultérieure.
- Actuellement, la Haute Autorité de santé ne propose le remplacement de l'IDR par ces tests dans le cadre d'un dépistage que chez le patient de plus de 15 ans.

## Imagerie thoracique

Par définition, la radiographie de thorax doit être normale pour affirmer le diagnostic d'ITL. Les incidences face et profil sont souhaitables pour une visualisation radiologique optimale chez le jeune enfant [53,54]. Au cours de la TM de l'enfant, une grande variété d'aspects radiologiques va être observée au niveau thoracique.

### Atteinte ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire, médiastinale ou hilare, représente la lésion caractéristique de la TM de l'enfant [55–57]. Elle est plus importante chez le jeune enfant et le nourrisson. Typiquement, les ganglions ont un centre hypodense en tomодensitométrie, correspondant à la nécrose caséuse de ces ganglions, et un rehaussement périphérique après injection de produit de contraste [55,57]. Cet aspect peut toutefois faire défaut, sans exclure le diagnostic [58]. Des calcifications sont possibles, même chez le nourrisson [56]. Des localisations multiples sont observées dans presque tous les cas [55,57]. Les localisations préférentielles sont sous-carinaire, hilaires (droit et/ou gauche) et paratrachéal droit [55–57]. Des localisations précarinaire et médiastinale antérieure peuvent également être présentes [55]. Des adénopathies paratrachéales gauches sont possibles, mais moins fréquentes [56]. Une atteinte paratrachéale gauche prédominante ne doit faire retenir le diagnostic de tuberculose qu'avec précaution, après exclusion des diagnostics différentiels, et notamment d'un processus lymphomateux qui peut simuler en tous points la tuberculose [58].

Les adénopathies peuvent se compliquer d'une compression des voies aériennes adjacentes et de troubles de ventilation des segments pulmonaires d'aval. Ces lésions peuvent être visualisées en tomодensitométrie et sont particulièrement fréquentes chez le nourrisson, pouvant être

présentes jusque dans 65% des cas des enfants de moins d'un an [56].

Exceptionnellement, les complications peuvent également concerner les organes de voisinage: perforation œsophagienne [59], occlusion d'une artère pulmonaire [60].

### Atteinte parenchymateuse

Des lésions parenchymateuses sont fréquemment présentes au cours de la TM de l'enfant [56]. Le plus souvent, il s'agit d'opacités souvent segmentaires ou lobaires, mais parfois moins systématisées, pouvant prendre des aspects pseudo-tumoraux [56,57]. Ces opacités peuvent contenir des zones d'hypodensité, et même des cavités formées par la nécrose tissulaire [56,57]. Des calcifications peuvent également être présentes au sein de ces opacités [57]. Des nodules de diamètre inférieur à 2 cm et de localisation centrolobulaire peuvent être observés en tomодensitométrie dans presque 30% des tuberculoses pulmonaires de l'enfant [56,57]. Des nodules plus petits (1 à 3 mm) et plus diffus, témoignant de la diffusion hématogène du bacille, sont surtout observables chez le très jeune nourrisson [56].

Infiltrats des sommets et cavernes peuvent être visualisés chez l'adolescent, témoignant d'une atteinte parenchymateuse de type « adulte », par réactivation d'une infection ancienne [61].

### Épanchement pleural

L'atteinte pleurale est une complication peu fréquente de la primo-infection tuberculeuse, pouvant être surtout observée chez l'enfant de plus de dix ans [17,62,63].

- Au cours de la TM de l'enfant, on observe de nombreux aspects radiologiques au niveau thoracique: atteinte ganglionnaire, compression des voies aériennes adjacentes et troubles de ventilation des segments pulmonaires d'aval par les adénopathies, opacités parenchymateuses souvent segmentaires ou lobaires, calcifications parenchymateuses et ganglionnaires, nodules centrolobulaires de diamètre inférieur à 2 cm, infiltrats des sommets et cavernes chez l'adolescent et plus rarement un épanchement pleural.

## Microbiologie

### Méthodes de recueil

L'identification de *M. tuberculosis* permet d'affirmer le diagnostic de tuberculose. Toutefois, cet argument formel fait souvent défaut chez l'enfant, du fait du caractère volontiers paucibacillaire de la primo-infection. Les enfants crachant rarement spontanément, l'aspiration gastrique représente le mode préférentiel de recueil des sécrétions issues des voies aériennes et dégluties. L'optimisation des conditions de réalisation peut permettre d'augmenter considérablement le rendement des tubages gastriques pour la détection de *M. tuberculosis* [64]. Pour ces raisons, l'aspiration gastrique est réalisée au mieux en milieu hospi-

talier. L'induction d'expectorations par inhalation de sérum salé hypertonique (3–5 %) a été proposée comme une alternative à l'aspiration gastrique, même chez les nourrissons [65,66]. Le rendement associé à cette technique, réalisée trois jours de suite, est au moins égal à celui des tubages gastriques.

Les prélèvements réalisés au cours d'une endoscopie bronchique (aspiration bronchique ou lavage broncho-alvéolaire) n'ont pas de rendement supérieur aux aspirations gastriques chez l'enfant [6,67–69].

L'endoscopie bronchique ne doit donc pas être réalisée à visée uniquement microbiologique.

### Examen direct et culture

Du fait des faibles concentrations bacillaires habituelles dans les prélèvements effectués chez les enfants avec TM, un frottis positif n'est observé au maximum que dans 20 % des TM de l'enfant [6,7,70–72].

Une culture positive est retrouvée que dans environ 50 % des TM respiratoires de l'enfant [6,7,70–72].

### Amplification génomique

Les systèmes d'amplification génomique sont capables de détecter de faibles quantités de matériel génétique de *M. tuberculosis*.

Le niveau de sensibilité des tests PCR peut être très intéressant dans la TM de l'enfant, habituellement paucibacillaire. Peu d'études pédiatriques sont disponibles, mais toutes montrent une sensibilité égale ou supérieure à celle des cultures dans la TM [6,7,70–72]. Les valeurs de sensibilité vont de 45 à 83 % pour les techniques PCR et de 25 à 44 % pour les cultures. Si ces techniques d'amplification génomique n'ont pas d'indication systématique dans la TM de l'enfant, elles peuvent néanmoins être utiles dans les situations où le diagnostic est difficile chez l'enfant, comme les nouveau-nés et les immunodéprimés, chez lesquels des faux-négatifs du test tuberculinique sont fréquents. Ces tests n'ont pas d'indication dans l'infection latente.

- L'isolement de *M. tuberculosis* fait souvent défaut chez l'enfant, du fait du caractère volontiers paucibacillaire de la primo-infection.
- Chez l'enfant, le recueil des sécrétions se fait surtout dans le liquide d'aspiration gastrique ou par induction d'expectorations par inhalation de sérum salé hypertonique.
- L'endoscopie n'a pas un meilleur rendement que les aspirations gastriques.
- Au cours des tuberculose-maladies respiratoires de l'enfant, le frottis n'est positif que dans 20 % des cas au maximum, et la culture dans environ 50 % des cas.
- Les tests d'amplification génomique par PCR peuvent être très intéressants dans la tuberculose-maladie de l'enfant, habituellement paucibacillaire (mais non dans l'infection latente).
- Ces tests PCR sont surtout utiles quand le diagnostic est difficile, comme chez les nouveau-nés et les immunodéprimés.

## Endoscopie bronchique

L'endoscopie bronchique apporte fréquemment des arguments diagnostiques importants chez les enfants suspects de TM. En effet, 40 à 60 % des enfants avec TM et radiographie de thorax anormale ont une atteinte endobronchique très évocatrice, et directement visualisable en endoscopie [73–76]. Les aspects les plus fréquents sont une réduction du calibre bronchique par compression d'une adénopathie adjacente, un granulome, du caséum obstructif, ou encore une inflammation muqueuse importante [74,76]. L'absence d'arguments sur la radiographie de thorax pour une obstruction bronchique n'exclut en rien la présence d'une atteinte endobronchique [73,74].

Si l'endoscopie bronchique ne se justifie pas à visée uniquement microbiologique, elle reste très informative pour l'évaluation de la maladie endobronchique et doit donc être facilement réalisée chez l'enfant lorsque la radiographie de thorax est anormale. Un scanner de bonne qualité peut permettre de mieux guider les indications endoscopiques, l'absence de rétrécissement trachéobronchique en tomодensitométrie ayant été associée à une endoscopie constamment normale [77]. La place de l'endoscopie virtuelle dans le diagnostic d'atteinte endobronchique reste à évaluer.

- L'endoscopie bronchique est utile en cas de suspicion de tuberculose-maladie, en montrant une atteinte endobronchique très évocatrice.
- L'endoscopie montre une réduction du calibre bronchique par compression d'une adénopathie adjacente, un granulome, du caséum obstructif ou une inflammation muqueuse importante.

## Prise en charge thérapeutique

### Traitement de l'infection latente.

Le traitement d'une infection latente à bacilles a priori sensible repose préférentiellement sur une bithérapie par isoniazide et rifampicine pendant trois mois, comme chez l'adulte [33]. Plusieurs études chez l'adulte ont montré que ce protocole était équivalent à un traitement par isoniazide seul pendant six à 12 mois [78]. Des données spécifiquement pédiatriques valident également ce choix chez l'enfant. Une étude prospective randomisée de 11 ans a comparé durant une première période l'association isoniazide + rifampicine pendant quatre mois à l'isoniazide seul pendant neuf mois, puis durant une deuxième période l'association isoniazide + rifampicine pendant quatre mois à isoniazide + rifampicine pendant trois mois [79]. Un suivi de trois ans a été effectué après traitement pour tous les enfants. Les résultats ne montrent pas de différence d'observance ou d'efficacité entre trois et quatre mois d'association isoniazide et rifampicine. En revanche, l'isoniazide seul pendant neuf mois est associé à une moins bonne compliance et à un taux d'échec significativement plus important [79]. La tolérance a été excellente pour tous les régimes thérapeutiques.

Lorsque l'infection fait suite à un contact avec une tuberculose à bacille multirésistant, la décision thérapeutique est souvent complexe et dépend de la toxicité potentielle des molécules utilisables, ainsi que de l'estimation du risque de progression vers la maladie. Les données pédiatriques récentes confirment que le taux de transmission de l'infection après exposition à une tuberculose multirésistante est comparable à celui observé après exposition à une tuberculose à bacille sensible [80–82]. Aucun protocole thérapeutique n'est validé dans cette indication. Une association pyrazinamide et éthambutol ou pyrazinamide et quinolone peut être proposée, lorsque le bacille reste sensible à ces antibiotiques [83]. Ces protocoles peuvent être appliqués à l'enfant, les potentiels effets musculosquelettiques des quinolones n'ayant pas été observés dans deux séries d'enfants traités [84,85] et limités à des arthralgies chez un enfant dans une troisième série [86]. La lévofloxacine est actuellement la molécule préférentielle du fait de son efficacité, de sa bonne tolérance et de données pharmacocinétiques disponibles chez l'enfant [87].

## Traitement de la tuberculose-maladie

### Formes pulmonaires standard

Le traitement standard recommandé en France chez l'enfant est le traitement quotidien en deux phases comprenant durant la première phase de deux mois l'association de trois ou quatre antibiotiques : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éventuellement éthambutol, puis durant la deuxième phase de quatre mois l'association isoniazide et rifampicine [33]. L'utilisation de l'éthambutol n'est donc pas systématique chez l'enfant, mais est réservée aux cas riches en bacilles ou suspect d'être à bacilles résistants [33]. En pratique, l'éthambutol est proposé aux enfants dont le contaminateur est originaire de régions avec une prévalence de résistance à l'isoniazide supérieure à 6% : Amérique du Sud et Centrale, États-Unis, Europe de l'Est, Asie [88], ou aux enfants avec des formes extensives, et notamment les adolescents avec une forme de type « adulte ». Ce traitement est pris dans tous les cas, une fois par jour, à distance des repas.

Des régimes intermittents ont également démontré leur efficacité chez l'enfant. Ils reposent sur l'administration des antituberculeux deux fois par semaine, pendant six mois. Plusieurs protocoles ont été publiés, certains débutant le traitement intermittent d'emblée [89], d'autres préférant garder une phase initiale de traitement quotidien, par exemple durant les 15 premiers jours [90]. Les doses utilisées sont isoniazide 15 mg/kg par dose, rifampicine 15 mg/kg par dose et pyrazinamide 55 mg/kg par dose [89]. Les trois médicaments sont associés durant les deux premiers mois, puis isoniazide et rifampicine sont poursuivis pendant les quatre mois suivants. Si ces régimes ne sont pas recommandés en première intention, ils peuvent être particulièrement utiles lorsqu'une surveillance renforcée est nécessaire pour garantir l'observance du traitement.

Les adaptations thérapeutiques en cas de résistance aux antituberculeux majeurs ne font pas l'objet de spécificités pédiatriques et sont guidées par les mêmes recommandations que chez l'adulte.

### Formes miliaires

La durée du traitement nécessaire dans les aspects de miliaire n'est pas parfaitement codifiée.

En l'absence d'atteinte cérébroméningée associée, un schéma classique de quadrithérapie initiale pendant deux mois puis de bithérapie pendant les quatre mois suivants semble suffisant chez l'adulte [91]. Chez l'enfant, il est toutefois habituellement recommandé de prolonger le traitement sur une durée totale de neuf mois, soit deux mois de quadrithérapie et sept mois de bithérapie [91–93]. Si une localisation cérébroméningée est associée, un traitement de 12 mois est recommandé [92,93].

### Indications des corticoïdes

La place des corticoïdes dans les atteintes respiratoires n'est pas parfaitement définie.

Une corticothérapie est le plus souvent recommandée en cas d'obstruction endobronchique significative (> 50%) constatée lors de la fibroscopie, que cette obstruction entraîne ou non des modifications sur le cliché radiologique [94]. Son efficacité reste toutefois peu documentée, et même controversée. Les rares données pédiatriques sont en faveur d'une guérison plus rapide des lésions avec les corticoïdes [95]. Une étude similaire chez l'adulte ne montre aucun bénéfice [96]. Leur posologie est de 1 à 2 mg/kg par jour pendant deux à quatre semaines suivie d'une baisse progressive, en se méfiant des rebonds. L'existence chez le nourrisson d'une adénopathie latérotrachéale compressive avec une muqueuse trachéale fragile reste une contre-indication classique, en raison du risque d'asphyxie par fistulisation.

Les corticoïdes sont également souvent recommandés en cas de miliaire retentissant sévèrement sur la fonction respiratoire [91,93]. Les données attestant de leur efficacité sont là encore très limitées. Leur prise est associée à un meilleur taux de survie [97].

### Particularités du nouveau-né

Un nouveau-né de mère tuberculeuse doit être traité à la naissance si la mère n'a pas été elle-même traitée au moins deux mois avant l'accouchement. Le choix d'une bithérapie ou d'une trithérapie est variable selon les équipes. En cas de négativité persistante de l'IDR à trois mois, il est licite de stopper le traitement, même si certains auteurs préfèrent le poursuivre jusqu'au sixième mois. Le traitement maternel ne contre-indique pas l'allaitement du nouveau-né.

- Le traitement d'une infection latente à bacilles a priori sensible repose préférentiellement sur une bithérapie par isoniazide et rifampicine pendant trois mois, comme chez l'adulte.
- Après un contact avec une tuberculose à bacille multirésistant, on peut proposer une association pyrazinamide et éthambutol ou pyrazinamide et quinolone, lorsque le bacille reste sensible à ces antibiotiques.

- Dans la tuberculose-maladie, le traitement standard recommandé en France en première intention chez l'enfant est le traitement quotidien en deux phases.
- En cas de tuberculose miliaire de l'enfant, sans atteinte cérébro-méningée, on propose de prolonger le traitement sur une durée totale de neuf mois, soit deux mois de quadrithérapie et sept mois de bithérapie.
- Le traitement passe à 12 mois en cas d'atteinte cérébro-méningée.
- La place des corticoïdes reste à préciser.

## Surveillance ; effets secondaires

### Toxicité hépatique des antituberculeux

Les principaux effets secondaires liés au traitement antituberculeux sont d'ordre hépatique et peuvent prendre des formes fulminantes, y compris chez l'enfant [98].

Les hépatites symptomatiques induites par l'isoniazide restent toutefois exceptionnelles chez l'enfant, et plus fréquentes après 35 ans. Lors du suivi de plus de 11 000 patients, aucune toxicité n'a été observée chez les moins de 14 ans [99]. Des cas exceptionnels d'hépatites fulminantes de l'enfant ont cependant été observés lors de traitements par isoniazide [98,100]. L'observatoire américain a répertorié 20 enfants en dix ans adressés pour transplantation hépatique. Cinq de ces enfants sont décédés, dix ont effectivement été transplantés et quatre ont guéri spontanément [98]. L'âge moyen était de 9,8 ans et le délai moyen d'apparition des symptômes de 3,3 mois [98]. Pour plusieurs de ces enfants, l'arrêt du traitement au moment des symptômes n'a pas empêché la progression de l'atteinte hépatique. Les facteurs favorisant la survenue d'une hépatotoxicité sont peu nombreux, principalement une élévation préalable des transaminases et une hépatite B active [101].

Les données disponibles montrent que l'association rifampicine–isoniazide n'entraîne pas plus de réactions sévères que l'isoniazide seul lors des traitements d'infection latente [78,79].

Lors de l'association isoniazide–rifampicine–pyrazinamide au cours du traitement de TM, une élévation des transaminases peut être observée jusque dans 30% des cas chez l'enfant [102]. Toutefois, cette augmentation est le plus souvent très modeste et n'est supérieure à cinq fois la normale que chez 8% des enfants traités [103]. La survenue de symptômes concerne 5% des enfants traités [102]. L'âge inférieur à cinq ans semble associé à un risque plus important d'hépatotoxicité [103]. Les études les plus récentes sont en faveur du rôle prédominant du pyrazinamide dans l'hépatotoxicité observée [103–106].

En pratique, la surveillance d'un traitement d'infection latente chez l'enfant par isoniazide et rifampicine est avant tout clinique [33,83]. Une consultation mensuelle est nécessaire. Par ailleurs, une information soigneuse doit être donnée aux familles sur les signes témoignant d'une éventuelle toxicité (vomissements répétés,

douleurs abdominales, ictère), et sur l'attitude à avoir devant ces signes : arrêt du traitement et consultation en urgence pour dosage des transaminases. La mention de ces points sur l'ordonnance est préférable. Lorsque la compréhension des signes d'appel par la famille ne semble pas suffisante, un dosage systématique des transaminases à j15, j30 et j60 du traitement reste recommandé.

La présence du pyrazinamide dans le régime thérapeutique (TM ou infection après contact avec une tuberculose multirésistante) impose une surveillance biologique systématique, au minimum mensuelle. L'adaptation thérapeutique en cas d'augmentation des transaminases ne diffère pas de chez l'adulte.

### Autres effets secondaires

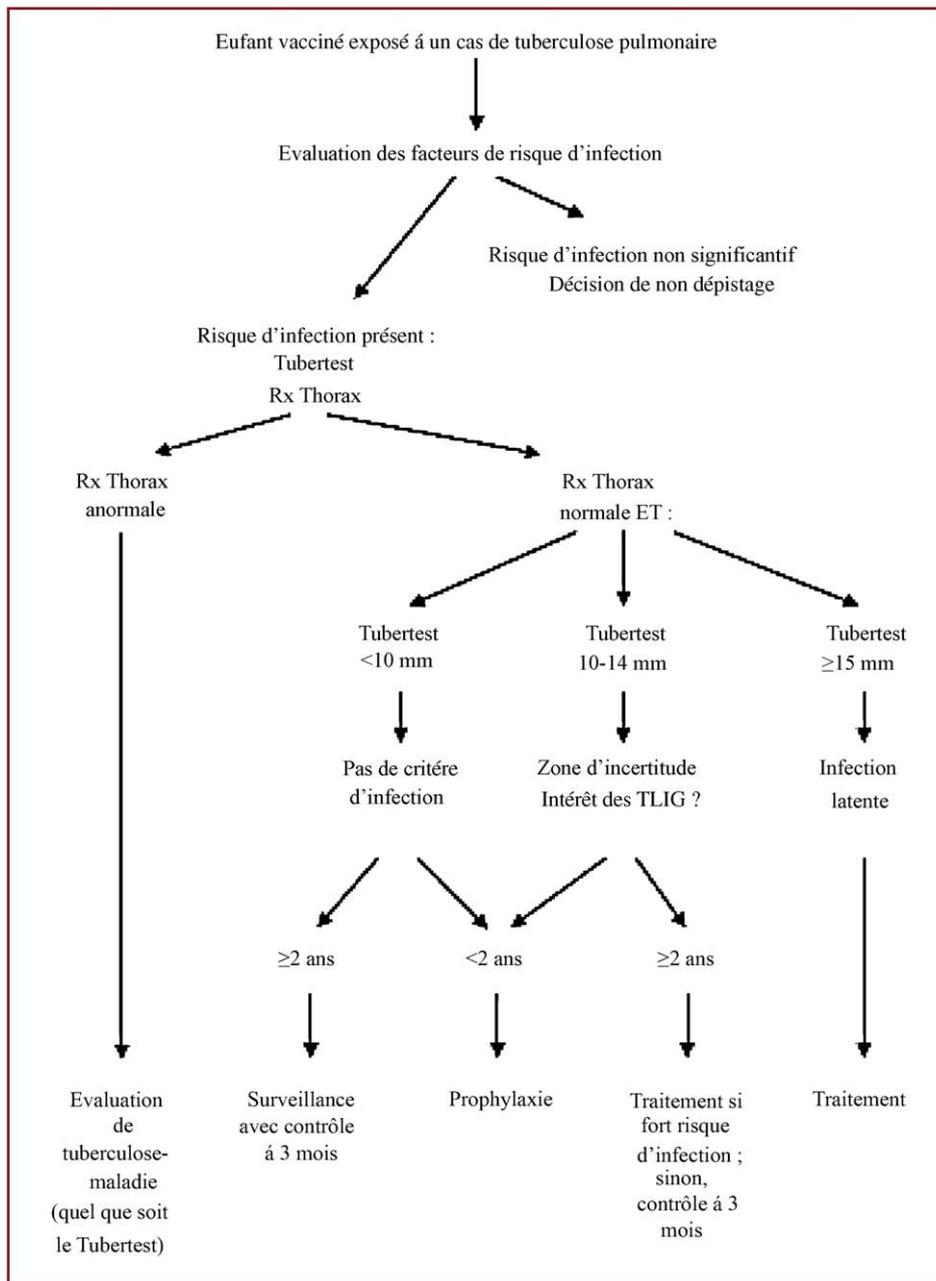
Les effets indésirables extra-hépatiques des antituberculeux sont rarement observés chez l'enfant. Les complications oculaires de l'éthambutol sont difficilement dépistables chez le jeune enfant. Toutefois, ces complications sont dose-dépendantes et exceptionnelles (< 0,1%) pour des posologies autour de 20 mg/kg par jour [107]. L'éthambutol peut donc être utilisé sans risque significatif chez les enfants de tout âge, à la dose quotidienne de 20 mg/kg par jour, ou en traitement intermittent à la dose de 30 mg/kg trois fois par semaine [107].

La toxicité des molécules de deuxième ligne est mal connue chez l'enfant. Les effets secondaires sont fréquents et peuvent concerner 30 à 40% des enfants traités pour infection à bacilles multirésistants [84,86]. Les effets digestifs sont largement dominants, à type de nausées et de vomissements. Les réactions hépatiques sont plus rares. La répartition de l'éthionamide en deux ou trois doses quotidiennes, au cours des repas, favorise la tolérance digestive [84]. Les effets neuropsychiatriques peuvent atteindre 11% des enfants et sont liés à la prise de cyclosérine [84]. Une hypothyroïdie peut être observée en rapport avec l'acide para aminosalicylique (PAS) ou avec plus rarement avec l'éthionamide. Sa fréquence est de 8 à 10%, justifiant une surveillance systématique des fonctions thyroïdiennes [84,86].

- Les principaux effets secondaires des antituberculeux sont hépatiques.
- Les autres effets sont digestifs, neuropsychiatriques (cyclosérine), endocriniens avec hypothyroïdie due à l'acide para aminosalicylique (PAS) ou plus rarement à l'éthionamide, et rarement oculaires (éthambutol).

## Stratégies de dépistage pour l'enfant exposé

Le dépistage rapide des enfants exposés à un cas de tuberculose pulmonaire, suivi du traitement des infections latentes avant toute évolution vers la maladie, est un maillon essentiel de la prévention des TM pédiatriques. De nombreux



**Figure 1.** Algorithme décisionnel pour la prise en charge d'un enfant immunocompétent, vacciné par le BCG et exposé à un cas de tuberculose pulmonaire. L'évaluation des facteurs de risque d'infection est basée sur les critères mentionnés dans le **Tableau 2**. Si l'enfant est non vacciné par le BCG, les seuils d'induration tuberculique sont abaissés de 5 mm : infection latente si supérieur ou égal à 10 mm et zone d'incertitude de 5 à 9 mm. TLIG : test de libération de l'interféron gamma.

cas de TM pédiatriques pourraient ainsi être évités par un dépistage précoce et efficace. Une enquête américaine avait déjà estimé à 40% la proportion de TM de l'enfant évitables, car liées à une prise en charge inadéquate [108].

Les recommandations pratiques concernant l'enquête autour d'un cas de tuberculose émises par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France placent le médecin du Centre de lutte antituberculeuse (CLAT) au centre du dispositif de dépistage [109]. C'est le CLAT du lieu de résidence du patient qui doit coordonner l'enquête,

en collaboration étroite avec les différents médecins partenaires : médecine du travail, médecine scolaire, médecins traitants, services de PMI... Chaque département français possède un CLAT, dont les coordonnées sont régulièrement mises à jour sur le site de la Société de pneumologie de langue française, à l'adresse suivante : <http://www.splf.org/s/spip.php?article448>.

Toute tuberculose pulmonaire de l'adulte, même si les examens directs des expectorations sont négatifs, doit motiver une évaluation rapide du risque d'infection chez les enfants exposés. Cette évaluation, discutée à la section

**Facteurs de risque d'infection tuberculeuse**, est une étape essentielle, car elle permet de décider si un dépistage est nécessaire chez les enfants exposés.

Tout enfant exposé à un cas de tuberculose avec localisation respiratoire et dont le risque de contamination est estimé augmenté, doit bénéficier d'un dépistage incluant un examen clinique, un test tuberculique intradermique (Tubertest®) et une radiographie de thorax (Fig. 1). Ce dépistage doit démarrer dès que le diagnostic est porté chez le cas index, sans attendre le résultat des cultures. En l'absence d'arguments initiaux en faveur d'une infection tuberculeuse, ces explorations doivent être renouvelées deux à trois mois plus tard. En outre et surtout, les échanges d'information entre le médecin responsable du cas index, ceux gérant les cas contacts et les services de lutte antituberculeuse sont une clé essentielle d'un dispositif de bonne qualité.

Toute anomalie radiologique évocatrice (adénopathies hilaires ou médiastinales, infiltrats ou nodules parenchymateux) doit faire évoquer le diagnostic de TM, quel que soit le résultat du Tubertest®. Une hospitalisation est alors nécessaire. Lorsque la radiographie de thorax est normale, c'est le résultat du Tubertest® qui permet de poser le diagnostic d'infection latente (**Intradermoréaction à la tuberculine**). La valeur de 10 mm ne peut être retenue chez l'enfant vacciné exposé que pour les situations où le risque d'infection dépasse 40 %, ce qui correspond en pratique à une exposition au domicile, étroite et répétée, à un cas index fortement contaminant (BAAR+ à l'examen direct et/ou porteur de cavernes). En se servant des mêmes critères que ceux qui ont été utilisés pour motiver le dépistage (Tableau 2), cela correspond à la présence d'au moins trois à quatre des sept facteurs de risque. Lorsque le risque estimé est plus faible, un seuil de 15 mm doit être maintenu pour porter le diagnostic d'ITL chez l'enfant vacciné [33]. Chez un enfant non vacciné par le BCG, ces seuils sont abaissés de 5 mm, soit 5 mm pour les enfants à haut risque et 10 mm lorsque le risque est plus faible. Si le diagnostic d'ITL est finalement retenu, un traitement doit être proposé chez l'enfant (**Traitement de l'infection latente**). Les recherches microbiologiques préalables par tubage gastrique ne restent recommandées que chez l'enfant de moins de deux ans [33]. Aucun autre examen n'est justifié à titre systématique. En particulier, le scanner thoracique n'est utile qu'en cas de doute sur la normalité de la radiographie de thorax.

En l'absence d'arguments en faveur d'une infection lors de la première évaluation, une prophylaxie par isoniazide et rifampicine est recommandée pour les enfants de moins de deux ans jusqu'à leur deuxième évaluation. D'autres pays recommandent cette prophylaxie jusqu'à cinq ans. Si la délivrance d'une prophylaxie à tous les enfants exposés entre deux et cinq ans est discutable, il paraît néanmoins logique de la proposer aux enfants de cette classe d'âge dont le risque d'infection est élevé.

En conclusion, de nombreuses particularités pédiatriques rendent le diagnostic de tuberculose parfois difficile, nécessitant le recours à un faisceau d'arguments pour poser les indications thérapeutiques adaptées. Le dépistage des enfants exposés à un adulte tuberculeux représente un élément essentiel de la prévention de la TM de l'enfant.

- Un dépistage précoce et efficace permettrait d'éviter de nombreux cas de tuberculose-maladie pédiatriques.
- Le médecin du Centre de lutte antituberculeuse (CLAT) est au centre du dispositif de dépistage.
- Toute tuberculose pulmonaire de l'adulte doit rapidement faire évaluer le risque d'infection chez les enfants exposés.
- Tout enfant exposé à un cas de tuberculose avec localisation respiratoire et à risque de contamination doit bénéficier d'un dépistage incluant un examen clinique, une IDR et une radiographie de thorax.
- Toute anomalie radiologique évocatrice (adénopathies hilaires ou médiastinales, infiltrats ou nodules parenchymateux) doit faire évoquer le diagnostic de tuberculose-maladie, quel que soit le résultat de l'IDR, et faire hospitaliser le patient.
- Lorsque la radiographie de thorax est normale, c'est le résultat de l'IDR qui permet de poser le diagnostic d'infection latente.

#### POINTS ESSENTIELS

- La primo-infection tuberculeuse est le plus souvent latente.
- La forme patente, dite tuberculose-maladie, plus rare et qui survient dans l'année qui suit la contamination, se caractérise par un mauvais contrôle de la multiplication bactérienne.
- Jusqu'à cinq ans, le risque de progression vers la maladie en cas d'infection est très augmenté, et il est surtout majeur pour les moins de deux ans, ce qui justifie la prophylaxie systématique dans cette tranche d'âge.
- Le risque d'atteinte extrathoracique est particulièrement élevé chez l'enfant de moins de cinq ans.
- Le dépistage des enfants exposés à un adulte tuberculeux est un élément essentiel de la prévention de la tuberculose-maladie de l'enfant.

#### Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

#### Références

- [1] Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med* 1999;341:1491–5.
- [2] Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 2007;131:880–9.

- [3] Parrish NM, Dick JD, Bishai WR. Mechanisms of latency in *Mycobacterium tuberculosis*. Trends Microbiol 1998;6:107–12.
- [4] Fox TG. Occult tuberculous infection in children. Tubercle 1977;58:91–6.
- [5] Toppet M, Malfroot A, Hofman B, et al. Tuberculosis in children: a 13-year follow-up of 1714 patients in a Belgian home care centre. Eur J Pediatr 1991;150:331–5.
- [6] Delacourt C, Poveda JD, Chureau C, et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. J Pediatr 1995;126:703–9.
- [7] Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, et al. Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. Pediatr Pulmonol 1999;28:344–51.
- [8] Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. Arch Dis Child 1993;69:430–2.
- [9] Neu N, Saiman L, San Gabriel P, et al. Diagnosis of pediatric tuberculosis in the modern era. Pediatr Infect Dis J 1999;18:122–6.
- [10] Aissa K, Madhi F, Ronsin N, et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1041–7.
- [11] Gessner BD, Weiss NS, Nolan CM. Risk factors for pediatric tuberculosis infection and disease after household exposure to adult index cases in Alaska. J Pediatr 1998;132:509–13.
- [12] Madhi F, Fuhrman C, Monnet I, et al. Transmission of tuberculosis from adults to children in a Paris suburb. Pediatr Pulmonol 2002;34:159–63.
- [13] Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:392–402.
- [14] Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. Pediatrics 1994;94:1–7.
- [15] de Pontual L, Balu L, Ovetchkine P, et al. Tuberculosis in adolescents: a French retrospective study of 52 cases. Pediatr Infect Dis J 2006;25:930–2.
- [16] Marais BJ, Gie RP, Hesselting AH, et al. Adult-type pulmonary tuberculosis in children 10–14 years of age. Pediatr Infect Dis J 2005;24:743–4.
- [17] Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A, et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. BMC Infect Dis 2007;7:140.
- [18] Chee CB, Soh CH, Boudville IC, et al. Interpretation of the tuberculin skin test in *Mycobacterium bovis* BCG-vaccinated Singaporean schoolchildren. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:958–61.
- [19] Leung CC, Yew WW, Chang KC, et al. Risk of active tuberculosis among schoolchildren in Hong Kong. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:247–51.
- [20] Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, et al. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:1014–20.
- [21] Watkins RE, Brennan R, Plant AJ. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:895–903.
- [22] de Charnace G, Delacourt C. Diagnostic techniques in paediatric tuberculosis. Paediatr Respir Rev 2001;2:120–6.
- [23] American Thoracic Society Centers for Disease Control Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376–95.
- [24] Wang L, Turner MO, Elwood RK, et al. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. Thorax 2002;57:804–9.
- [25] Menzies R, Vissandjee B. Effect of Bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Respir Dis 1992;145:621–5.
- [26] Howie S, Voss L, Baker M, et al. Tuberculosis in New Zealand, 1992–2001: a resurgence. Arch Dis Child 2005;90:1157–61.
- [27] Lobato MN, Loeffler AM, Furst K, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in gastric aspirates collected from children: hospitalization is not necessary. Pediatrics 1998;102:E40.
- [28] Nelson LJ, Schneider E, Wells CD, et al. Epidemiology of childhood tuberculosis in the United States, 1993–2001: the need for continued vigilance. Pediatrics 2004;114:333–41.
- [29] Chaparas SD, Vandiviere HM, Melvin I, et al. Tuberculin test. Variability with the Mantoux procedure. Am Rev Respir Dis 1985;132:175–7.
- [30] Schaaf HS, Gie RP, Beyers N, et al. Tuberculosis in infants less than 3 months of age. Arch Dis Child 1993;69:371–4.
- [31] Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, et al. Brief report: congenital tuberculosis. N Engl J Med 1994;330:1051–4.
- [32] Ildirim I, Hacimustafaoglu M, Ediz B. Correlation of tuberculin induration with the number of Bacillus Calmette-Guerin vaccines. Pediatr Infect Dis J 1995;14:1060–3.
- [33] Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la prise en charge de la tuberculose en France: conférence d'experts. Rev Mal Respir 2004;21:S5–11.
- [34] Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med 2007;146:340–54.
- [35] Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med 2008;149:177–84.
- [36] Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. Chest 2010;137:952–68.
- [37] Herrmann JL, Belloy M, Porcher R, et al. Temporal dynamics of interferon gamma responses in children evaluated for tuberculosis. PLoS One 2009;4:e4130.
- [38] Kampmann B, Whittaker E, Williams A, et al. Interferon-gamma release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. Eur Respir J 2009;33:1374–82.
- [39] Bergamini BM, Losi M, Vaienti F, et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics 2009;123:e419–24.
- [40] Haustein T, Ridout DA, Hartley JC, et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children correlates with age and immune status. Pediatr Infect Dis J 2009;28:669–73.
- [41] Metcalfe JZ, Cattamanchi A, Vittinghoff E, et al. Evaluation of quantitative IFN-gamma response for risk stratification of active tuberculosis suspects. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:87–93.
- [42] Dinnes J, Deeks J, Kunst H, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. Health Technol Assess 2007;11:1–196.
- [43] Bakir M, Illington KA, Soysal A, et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. Ann Intern Med 2008;149:777–87.
- [44] Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1164–70.

- [45] Hill PC, Brookes RH, Fox A, et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Med* 2007;4:e192.
- [46] Hill PC, Jackson-Sillah DJ, Fox A, et al. Incidence of tuberculosis and the predictive value of ELISPOT and Mantoux tests in Gambian case contacts. *PLoS One* 2008;3:e1379.
- [47] del Corral H, Paris SC, Marin ND, et al. IFN-gamma response to *Mycobacterium tuberculosis*, risk of infection and disease in household contacts of tuberculosis patients in Columbia. *PLoS One* 2009;4:e257.
- [48] Lienhardt C, Fielding K, Hane AA, et al. Evaluation of the prognostic value of IFN-gamma release assay and tuberculin skin test in household contacts of infectious tuberculosis cases in Senegal. *PLoS One* 2010;5:e10508.
- [49] Arend SM, Thijssen SF, Leyten EM, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:618–27.
- [50] Connell TG, Ritz N, Paxton GA, et al. A three-way comparison of tuberculin skin testing. QuantiFERON-TB gold and T-SPOT. TB in children. *PLoS One* 2008;3:e2624.
- [51] Mazurek GH, Zajdowicz MJ, Hankinson AL, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in United States Navy recruits using the tuberculin skin test or whole-blood interferon-gamma release assays. *Clin Infect Dis* 2007;45:826–36.
- [52] Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, et al. Negative and positive predictive value of a whole-blood IGRA for developing active TB - An update. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;183:88–95.
- [53] Marais BJ. Tuberculosis in children. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:322–9.
- [54] Smuts NA, Beyers N, Gie RP, et al. Value of the lateral chest radiograph in tuberculosis in children. *Pediatr Radiol* 1994;24:478–80.
- [55] Andronikou S, Joseph E, Lucas S, et al. CT scanning for the detection of tuberculous mediastinal and hilar lymphadenopathy in children. *Pediatr Radiol* 2004;34:232–6.
- [56] Kim WS, Choi JI, Cheon JE, et al. Pulmonary tuberculosis in infants: radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1024–33.
- [57] Kim WS, Moon WK, Kim IO, et al. Pulmonary tuberculosis in children: evaluation with CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1005–9.
- [58] Bilaceroglu S, Gunel O, Eris N, et al. Transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis. *Chest* 2004;126:259–67.
- [59] Erlank A, Goussard P, Andronikou S, et al. Oesophageal perforation as a complication of primary pulmonary tuberculous lymphadenopathy in children. *Pediatr Radiol* 2007;37:636–9.
- [60] Equi A, Redington A, Rosenthal M, et al. Pulmonary artery occlusion from tuberculous lymphadenopathy in a child. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:311–3.
- [61] Andreu J, Caceres J, Pallisa E, et al. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol* 2004;51:139–49.
- [62] Burroughs M, Beitel A, Kawamura A, et al. Clinical presentation of tuberculosis in culture-positive children. *Pediatric Tuberculosis Consortium. Pediatr Infect Dis J* 1999;18:440–6.
- [63] Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, et al. Tuberculous pleural effusion in children. *Chest* 1999;115:26–30.
- [64] Pomputius 3rd WF, Rost J, Dennehy PH, et al. Standardization of gastric aspirate technique improves yield in the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:222–6.
- [65] Hatherill M, Hawkrigde T, Zar H, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 2009;94:195–201.
- [66] Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365:130–4.
- [67] Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:735–8.
- [68] Singh M, Moosa NV, Kumar L, et al. Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Indian Pediatr* 2000;37:947–51.
- [69] Somu N, Swaminathan S, Paramasivan CN, et al. Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Tuber Lung Dis* 1995;76:295–9.
- [70] Fauville-Dufaux M, Waelbroeck A, De Mol P, et al. Contribution of the polymerase chain reaction to the diagnosis of tuberculous infections in children. *Eur J Pediatr* 1996;155:106–11.
- [71] Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, et al. Comparison of amplicor, in-house polymerase chain reaction, and conventional culture for the diagnosis of tuberculosis in children. *Clin Infect Dis* 2001;32:17–22.
- [72] Smith KC, Starke JR, Eisenach K, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1996;97:155–60.
- [73] Chan S, Abadco DL, Steiner P. Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:506–9.
- [74] de Blic J, Azevedo I, Burren CP, et al. The value of flexible bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis. *Chest* 1991;100:688–92.
- [75] Bibi H, Mosheyev A, Shoseyov D, et al. Should bronchoscopy be performed in the evaluation of suspected pediatric pulmonary tuberculosis? *Chest* 2002;122:1604–8.
- [76] Cakir E, Uyan ZS, Oktem S, et al. Flexible bronchoscopy for diagnosis and follow-up of childhood endobronchial tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:783–7.
- [77] Arlaud K, Gorincour G, Bouvenot J, et al. Could CT scan avoid unnecessary flexible bronchoscopy in children with active pulmonary tuberculosis? A retrospective study. *Arch Dis Child* 2010;95:125–9.
- [78] Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;40:670–6.
- [79] Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007;45:715–22.
- [80] Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, et al. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109:765–71.
- [81] Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:321–8.
- [82] Vazquez-Gallardo R, Anibarro L, Fernandez-Villar A, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in a low-incidence region shows a high rate of transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:429–35.
- [83] American Thoracic Society Centers for Disease Control Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221–47.
- [84] Drobac PC, Mukherjee JS, Joseph JK, et al. Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatrics* 2006;117:2022–9.

- [85] Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features, and outcome. *Arch Dis Child* 2003;88:1106–11.
- [86] Feja K, McNelley E, Tran CS, et al. Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:907–12.
- [87] Chien S, Wells TG, Blumer JL, et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children. *J Clin Pharmacol* 2005;45:153–60.
- [88] Aziz MA, Wright A, Laszlo A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006;368:2142–54.
- [89] Te Water Naude JM, Donald PR, Hussey GD, et al. Twice weekly vs daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:405–10.
- [90] Al-Dossary FS, Ong LT, Correa AG, et al. Treatment of childhood tuberculosis with a six-month directly observed regimen of only two weeks of daily therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:91–7.
- [91] Sharma SK, Mohan A, Sharma A, et al. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5:415–30.
- [92] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992;89:161–5.
- [93] American Thoracic Society Centers for Disease Control Prevention. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603–62.
- [94] Goussard P, Gie R. Airway involvement in pulmonary tuberculosis. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:118–23.
- [95] Toppet M, Malfroot A, Derde MP, et al. Corticosteroids in primary tuberculosis with bronchial obstruction. *Arch Dis Child* 1990;65:1222–6.
- [96] Park IW, Choi BW, Hue SH. Prospective study of corticosteroid as an adjunct in the treatment of endobronchial tuberculosis in adults. *Respirology* 1997;2:275–81.
- [97] Kim YJ, Pack KM, Jeong E, et al. Pulmonary tuberculosis with acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2008;32:1625–30.
- [98] Wu SS, Chao CS, Vargas JH, et al. Isoniazid-related hepatic failure in children: a survey of liver transplantation centers. *Transplantation* 2007;84:173–9.
- [99] Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;281:1014–8.
- [100] Lobato MN, Jereb JA, Starke JR. Unintended consequences: mandatory tuberculin skin testing and severe isoniazid hepatotoxicity. *Pediatrics* 2008;121:e1732–3.
- [101] Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935–52.
- [102] Corrigan D, Paton J. Hepatic enzyme abnormalities in children on triple therapy for tuberculosis. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:37–42.
- [103] Ohkawa K, Hashiguchi M, Ohno K, et al. Risk factors for antituberculous chemotherapy-induced hepatotoxicity in Japanese pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:220–6.
- [104] Chang KC, Leung CC, Yew WW, et al. Hepatotoxicity of pyrazinamide: cohort and case-control analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1391–6.
- [105] Marra F, Marra CA, Bruchet N, et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:868–75.
- [106] Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472–7.
- [107] Donald PR, Maher D, Maritz JS, et al. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1318–30.
- [108] Lobato MN, Mohle-Boetani JC, Royce SE. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children younger than five years of age. *Pediatrics* 2000;106:E75.
- [109] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. [http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/tuberculose/reco\\_cshpf.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/tuberculose/reco_cshpf.pdf). 2006.
- [110] Bailey WC, Gerald LB, Kimerling ME, et al. Predictive model to identify positive tuberculosis skin test results during contact investigations. *JAMA* 2002;287:996–1002.
- [111] den Boon S, Verver S, Marais BJ, et al. Association between passive smoking and infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Pediatrics* 2007;119:734–9.
- [112] Froehlich H, Ackerson LM, Morozumi PA. Targeted testing of children for tuberculosis: validation of a risk assessment questionnaire. *Pediatrics* 2001;107:E54.