

## I.I La tuberculose chez l'enfant

1. Epidémiologie
2. Pathogénèse
3. Définitions et manifestations cliniques
4. Dépistage-diagnostic
5. Traitement
6. Prévention
7. Bibliographie

### 1. Epidémiologie

- ▶ Chiffres OMS 2007 : Incidence : 9.27 Millions de cas par année, dont environ 13% de cas pédiatriques  
1.3 Millions de morts par année  
  
95 % des cas dans les pays en voie de développement (Asie 55%, Afrique 31%)
- ▶ Chiffres OFSP 2004 : Incidence de cas déclarés en Suisse : 8/ 100'000 habitants/ an dont 64% chez les étrangers domiciliés en Suisse  
Prévalence lors de l'introduction de demandes d'asile:  
330/ 100'000 demandeurs d'asile adultes

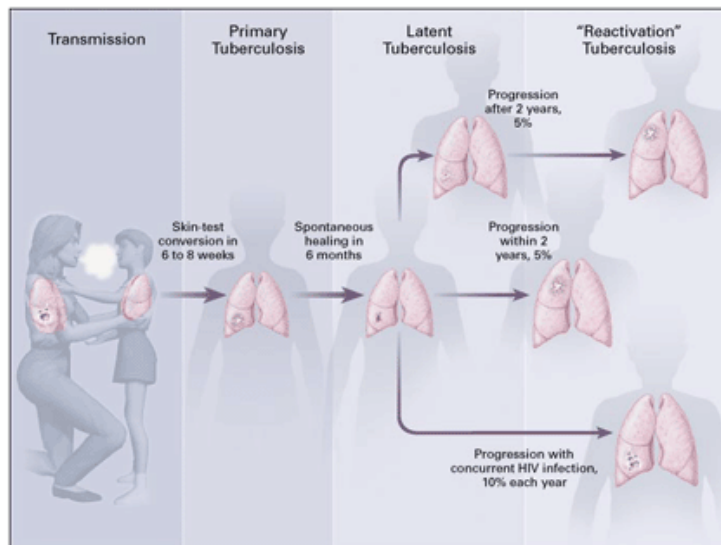
## 2. Pathogénèse

Infection par *M. Tuberculosis*, bacille alcoolo-résistant (BK), qui se transmet de personne à personne par gouttelettes aérosolisées (1-5 µm) produites par une personne atteinte de tuberculose pulmonaire active ou de tuberculose des voies aériennes supérieures (larynx).

Les microorganismes inhalés se développent dans les macrophages alvéolaires provoquant une réaction immunitaire et un état d'infection latente. Environ 5-10% des individus infectés vont développer une maladie tuberculeuse.

La source d'infection de l'enfant est souvent un adulte malade. L'enfant jusqu'à l'âge de 10 ans est peu contagieux en raison d'une toux faible et d'une faible charge bacillaire dans les sécrétions (présence de BK à l'examen direct chez seulement 10-30 % des enfants).

⇒ La recherche d'un contaminateur adulte doit faire partie de la prise en charge de la tuberculose de l'enfant.



*New Engl J Med* 2001, 345 (3):189

Risque augmenté de développer une maladie tuberculeuse : enfant < 5 ans, adolescent entre 15 et 25 ans, personnes âgées, contact prolongé avec charge bacillaire importante et bacille virulent, immunité cellulaire altérée (HIV+, chimio/ corticothérapie, malnutrition).

### 3. Définitions et manifestations cliniques

Atteinte pulmonaire dans 85% des cas, extra pulmonaire dans 15%  
HIV+ : atteinte mixte chez 1/3 des patients

Délai entre primo-infection et maladie tuberculeuse:

Atteinte méningée/miliaire: 2-6 mois

Atteinte pulmonaire: 3-6 mois

Atteinte osseuse/ articulaire: 12 mois

Atteinte rénale: 5-25 ans (les enfants ne font presque jamais d'atteinte rénale)

#### 3.1 Tuberculose primaire

##### ► Tuberculose pulmonaire primaire asymptomatique ou latente :

Infection subclinique sans évidence clinique, microbiologique ni radiologique

Mantoux et test sanguin IFN $\gamma$  positifs

Rx thorax normale

Plus fréquente chez l'enfant d'âge scolaire

##### ► Tuberculose pulmonaire primaire symptomatique :

Infection avec manifestations cliniques et/ ou bactériologiques et/ ou radiologiques

Mantoux et test sanguin IFN $\gamma$  positifs

Rx thorax pathologique: infiltrat et/ ou adénopathie dans les champs pulmonaires moyens et inférieurs (complexe de Ghon)

CAVE : adénopathie obstructive pouvant engendrer atélectase par compression ou se rompre avec dissémination endobronchique

Plus fréquente chez le petit enfant

##### ► Epanchement pleural :

Fréquent lors de la primo-infection

##### ► Tuberculose disséminée/ miliaire:

Atteinte multiorganique après décharge hématogène massive de BK

CAVE : le Mantoux et le test sanguin IFN $\gamma$  peuvent être faussement négatifs

### 3.2 Tuberculose secondaire

#### ► Tuberculose pulmonaire secondaire :

Réactivation d'une tuberculose primaire

Progression et cavitation des lésions avec atteinte systémique (fièvre, perte de poids, sudation nocturne, toux, hémoptysie)

Mantoux et test sanguin IFN $\gamma$  positifs

Rx thorax pathologique : présence de cavités, infiltrat des lobes supérieurs, adénopathies médiastinales bilatérales

Plus fréquente chez les adolescents ou les patients immunosupprimés

#### ► Tuberculose secondaire, manifestations extra-pulmonaires :

Atteinte ganglionnaire: lymphadénite touchant surtout la chaîne ganglionnaire cervicale antérieure, postérieure et supra-claviculaire (scrofula)

Atteinte SNC: formation d'un foyer 2<sup>aire</sup> lors de la dissémination lympho-hématogène initiale, méningite ou encéphalite tuberculeuse, atteinte du tronc cérébral, tuberculome, abcès

Atteinte squelettique: dissémination lors de la primo-infection avec formation d'un foyer 2<sup>aire</sup>; atteinte ostéo-articulaire ou vertébrale (la plus fréquente : spondylarthrite/ discite, maladie de Pott)

Atteinte gastro-intestinale: par ingestion de ses propres sécrétions bronchiques infectées ou de lait contaminé (*M. Bovis*), très rare

Atteinte cardiaque: rare, dissémination lors d'une tuberculose miliaire ou rupture et envahissement direct par une adénopathie sous-carinale

Atteinte rénale et urogénitale: excessivement rare chez l'enfant en raison du temps de latence entre la primo-infection et l'atteinte secondaire

Atteinte pleurale : après dissémination lympho-hématogène ou rupture d'un granulome sous-pleural (âge > 5 ans)

#### 4. Dépistage-diagnostic

##### ► Dépistage

Test de Mantoux : Réaction cutanée d'hypersensibilité retardée (type IV) détectant une infection à Mycobactéries ou signant une vaccination par le BCG  
3-6 semaines de latence entre infection et réaction cutanée d'hypersensibilité retardée

Technique : injection intradermique de 2U (0.1ml) de tuberculine (PPD souche RT23, Statens Serum Institut, DK) sur la face antérieure de l'avant-bras. Lecture à 48-72h par mesure de l'**induration** transversale. Inscrire le résultat dans le carnet de vaccination (largeur/ épaisseur)

NB : attendre 4 semaines après une vaccination avec vaccins vivants atténués (ROR, Varicelle) si le test de Mantoux n'est pas urgent (risques de faux négatif).

Interprétation du Mantoux : Dépend de la prévalence de la maladie dans différents groupes d'individus (test ciblé = meilleure valeur prédictive positive), et de la sensibilité/ spécificité du test

→ faux-négatifs: technique (absence de papule), matériel (tuberculine périmée), erreur de lecture, hypoprotéinémie, immunosuppression, anergie lors de Tbc sévère ou miliaire, phase de conversion

→ faux-positifs : BCG ou infection avec par Mycobactéries non tuberculeuses (NTM)

NB: ne pas utiliser le Monotest, qui est qualitatif et non quantitatif.

Mantoux considéré comme POSITIF (critères de l'American Academy of Pediatrics):

> 5 mm et un ou plus des critères suivants	> 10 mm et un ou plus des critères suivants	≥ 15 mm
Contact étroit et récent avec un cas suspect ou confirmé de Tbc bacillaire	Enfant < 4 ans, à risque pour une infection disséminée ou co-morbidité: malnutrition diabète, insuffisance rénale	Pas de facteur de risque personnel ou environnemental
Tbc active suspectée (Rx anormale, signes cliniques, symptômes)	Enfant avec risque augmenté d'exposition à la Tbc : originaire d'un pays à risque ou voyage prolongé dans un pays à incidence élevée ou séjour en institution	
HIV+, déficit immunitaire congénital ou acquis (transplantation, chimio/ corticothérapie)		

CAVE : critères valables même si l'enfant a été vacciné par le BCG

Test sanguin IFN $\gamma$  : Dosage de l'IFN $\gamma$  produit par les cellules T infectées par *M. tuberculosis* après stimulation par des protéines sécrétoires (ESAT6, CFP10 et TB7.7) spécifiques de *M. tuberculosis* et non contenues dans le BCG ou les mycobactéries atypiques

Deux techniques : mesure du nombre de cellules produisant de l'IFN $\gamma$  (Elispot, T-SPOT.TB® Test) ou mesure directe du taux d'IFN $\gamma$  (Elisa, QuantiFERON-TB Gold® ou QuantiFERON-TB InTube®)

Comme pour le Mantoux, il faut 6 à 8 semaines après le contage pour que le test se positive

Meilleure spécificité que le Mantoux (89-100%)

⇒ Evite les faux positifs dus au BCG ou à une infection par mycobactéries atypiques mais ne remplace pas le Mantoux

En cas d'infection tuberculeuse active prouvée ou probable chez des enfants non immunosupprimés : sensibilité 60% pour Mantoux > 15mm, 50-64% pour tests sanguins IFN $\gamma$

⇒ **Les tests sanguins IFN $\gamma$  ne sont pas plus performants que le Mantoux pour identifier une infection tuberculeuse active**

⇒ Un test sanguin IFN $\gamma$  négatif n'exclut pas une tuberculose

Ni le Mantoux ni les tests sanguins IFN $\gamma$  ne permettent de différencier une tuberculose latente d'une infection tuberculeuse active.

### ► Diagnostic

Cas confirmé de tuberculose : Identification de *M. tuberculosis* dans la culture d'un échantillon biologique

Cas probable de tuberculose : Identification de *M. tuberculosis* par PCR dans un échantillon biologique et signes cliniques et radiologiques (Rx thorax conventionnelle\*) compatibles avec une tuberculose

Identification de Mycobactéries à l'examen direct d'un échantillon biologique et signes cliniques et radiologiques compatibles avec une tuberculose

Signes cliniques et radiologiques compatibles avec une tuberculose et décision médicale de traiter par un traitement antituberculeux complet

\*Les indications au CT thoracique avec contraste doivent être restreintes. Le CT permet la visualisation d'adénopathies médiastinales et une meilleure évaluation de l'atteinte parenchymateuse en cas de suspicion de compression/ cavitation/ bronchiectasies.

## ► Méthodes diagnostiques

Expectorations spontanées ou expectorations induites par inhalation de NaCl hypertonique (cf protocole de physiothérapie) en 2-3 échantillons différents (l'émission de BK n'est pas constante)

Aspirations gastriques (tubages gastriques) 2-3 jours de suite, le matin après 8-10h de jeûne. CAVE : neutraliser les aspirations gastriques avec du bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$  1/4 cp) dès leur récolte puisque l'acidité gastrique peut diminuer la croissance des BK

Lavage bronchoalvéolaire (LBA) et bronchoscopie lors de suspicion de compression extrinsèque ou de granulome endobronchique

Autres milieux stériles si indiqué (liquide pleural, LCR, ponction d'abcès, biopsie, urine)

Examen direct : Coloration de Ziehl-Nielsen et/ou d'auramine qui met en évidence les propriétés acido-alcool résistantes des Mycobacteries (BAAR)

Il faut 5000-10'000 BK/ml pour la détection

Culture : "Gold standard", identification et antibiogramme des Mycobacteries  
Milieu solide (Löwenstein), résultats en 3-8 semaines  
Milieu liquide, technique radiométrique plus rapide, 1-3 semaines.  
Détection de 10 BK/ml

PCR : Sur les expectorations, les aspirations gastriques ou le LBA  
Confirmation rapide d'une infection à *M. tuberculosis*  
Identification des souches résistantes par utilisation de sondes nucléiques portant la mutation spécifique engendrant la résistance (ex : mutation *rpoB* et résistance à la Rifampicine)

Sensibilité 95% si examen direct positif, 48-53% si examen direct négatif, spécificité 80-100% (Lancet Infect Dis 2003;3:624)  
Peut aussi se faire si l'examen direct est négatif

⇒ Isolement « air » (cf Vigigerm) en cas de suspicion de Tbc active en attendant le résultat des investigations.

Si expectorations ou tubages gastriques négatifs à 3 reprises à l'examen direct : levée de l'isolement

Si expectorations ou tubages gastriques positifs : maintenir l'isolement pendant les 15 premiers jours de Tx et demander une consultation d'infectiologie et/ou pneumologie

## 5. Traitement

Buts : traitement individuel d'un patient et prévention de l'émergence d'organismes résistants

### 5.1 Chimiothérapie préventive

Traitement d'une exposition prouvée sans évidence d'infection (Mantoux et test sanguin IFN $\gamma$  positifs, Rx normale, pas de signe clinique).

Indications principales à la chimiothérapie préventive :

► Après un contact étroit établi avec un patient souffrant d'une tuberculose bacillaire

Enfants < 4 ans : traitement préventif d'emblée, quelle que soit la taille du premier Mantoux

→ 1er test négatif : chimiothérapie préventive et 2è Mantoux 2 mois plus tard

→ 2ème test positif (> 5 mm) : Rx thorax normale → poursuivre traitement préventif pour une durée totale de 9 mois  
Rx thorax pathologique → Tbc active, cf 5.2 Traitement de la tuberculose

→ 2ème test négatif : stop traitement préventif

Enfants > 4 ans et adolescents : traitement préventif si réaction tuberculique antérieure inconnue, Mantoux > 10mm et test sanguin IFN $\gamma$  positif

► Lors de Mantoux\* et test sanguin IFN $\gamma$  positifs et Rx thorax normale

\* cf tableau p.6 pour les critères de positivité du Mantoux

Contrairement à l'emploi de la Rifampicine 4 mois chez les adultes, en pédiatrie le traitement de 1<sup>ère</sup> intention d'une tuberculose latente est l'**Isoniazide 9 mois**, sauf si résistance prouvée du cas index.

### 5.2. Traitement de la tuberculose

Antituberculeux bactéricides : diminution rapide de la charge mycobactérienne par destruction bactérienne.

Ex : Isoniazide=H, Rifampicine=R, Ethambutol=E (25mg/kg/j)

Antituberculeux bactériostatiques : éradication des bacilles dormants par inhibition de la croissance.

Ex : Rifampicine=R, Pyrazinamide=PZA, Ethambutol=E (15mg/kg/j), Streptomycine=S ou Amikacine



- ▶ Tuberculose pulmonaire :
  - phase initiale de 2 mois: H+R+PZA
  - + phase de continuation de 4 mois: H+R
  - Prolonger la phase de continuation à 7 mois si les cultures d'expectoration à 2 mois sont encore positives
  - En cas de suspicion de germes résistants, ou lors de charge bacillaire élevée, inclure un 4ème anti-tuberculeux (E ou S)
  
- ▶ Tuberculose extra-pulmonaire (ganglionnaire, gastro-intestinale, péricardique, urogénitale, pleurale) :
  - phase initiale de 2 mois: H+R+PZA
  - + phase de continuation de 4 mois: H+R
  
- ▶ Tuberculose du système nerveux central (méningite ou encéphalite) :
  - phase initiale de 2 mois: H+R+PZA+S ou Ethionamide
  - + phase de continuation de 10 mois: H+R
  
- ▶ Spondylarthrite/discite :
  - phase initiale de 2 mois: H+R+PZA
  - + phase de continuation de 10 mois: H+R
  - Intervention chirurgicale en cas de symptômes neurologiques/ compression
  
- ▶ Tuberculose disséminée/ miliaire : **toujours effectuer une ponction lombaire**
  - Atteinte du système nerveux central: phase initiale de 2 mois: H+R+PZA+ S
  - + phase de continuation de 10 mois: H+R
  - Pas d'atteinte du SNC: phase initiale de 2 mois: H+R+PZA+E
  - + phase de continuation de 4 mois: H+R

Corticostéroïdes : Prednisone 1-2mg/kg/j, à ajouter au début du traitement en cas de granulome endobronchique, épanchement pleural/ péricardique, tuberculose cérébrale ou méningée avec hypertension intracrânienne. La durée est à évaluer selon la sévérité (en général 4-6 semaines).

5.3. Dosage des médicaments

Médicament	Nom commercial	Dose quotidienne (mg/kg/j)	Effets secondaires	Examens de contrôle	Interactions médicamenteuses
Isoniazide <b>H</b>	Rimifon <sup>R</sup>	10-20 (mg/kg/j) (dose max. 300mg/j)	Hépatite Polynévrite Hypersensibilité	ASAT, ALAT	phénytoïne, barbituriques, disulfiram, anti-acides
Rifampicine <b>R</b>	Rimactan <sup>R</sup>  Rifampicine Labatec <sup>R</sup>  Rifadine <sup>R</sup> suspension (100mg/5ml)	10-20 (mg/kg/j)  (dose max. 600 mg/j)	Hépatite Coloration rouge (urines, larmes) Leuco/ thrombopénie	ASAT, ALAT FSC	contraceptifs oraux, barbituriques, coumarine, digoxine, méthadone, stéroïdes, FK, cyclosporine, antidiabétiques oraux
Pyrazinamide <b>PZA</b>	Pyrazinamide <sup>R</sup>	20-40 (mg/kg/j)  (dose max. 2000 mg/j)	Arthralgies Hyperuricémie Hépatite	ASAT, ALAT Ac. urique	isoniazide
Ethambutol <b>E</b>	Myambutol <sup>R</sup>  Ethambutol- Labatec <sup>R</sup>	15-20 (mg/kg/j)  (dose max. 1200mg/j)	Névrite optique, Discrimination des couleurs GI	Acuité visuelle Vision colorée	
Streptomycine <b>S</b> (injection IM)	Streptomycin <sup>R</sup> (Grünenthal) Strepto-Fatol <sup>R</sup>	20-30 (mg/kg/j)  (dose max. 1000mg/j)	Oto/ néphrotoxicité, Rash cutané	Audiogramme Créatinine	
Amikacine (injection IV)	Amikin <sup>R</sup>	15-20 (mg/kg/j)  (dose max. 1000mg/j)	Oto/ néphrotoxicité	Taux Urée, créatinine	
Ethionamide					

<b>Préparation de combinaisons</b>	
<b>E + H</b>	Myambutol-INH-I <sup>R</sup>
<b>E + H</b>	Myambutol-INH-II <sup>R</sup>
<b>H + R</b>	Rifinah <sup>R</sup>
<b>H + R + PZA</b>	Rifater <sup>R</sup>

NB : seule la Rifampicine est disponible en suspension (Rifadine<sup>R</sup> 100mg/5ml.)

**Toutes les substances sont disponibles en capsules individualisées à commander à la Pharmacie des HUG (délai 24h)**

Pyridoxine (vitamine B6, Benadon<sup>R</sup>): prévention de la polynévrite induite par Isoniazide (H)  
A administrer en cas d'allaitement exclusif, régime végétarien, malnutrition, diabète, maladie hépatique chronique, HIV.

Dosage enfant 1-2mg/kg/j, dès 12 ans/ adultes 40 mg/j.

Ethambutol E : déconseillé chez l'enfant avant l'âge scolaire (acuité visuelle et vision colorée difficiles à tester). Peut être indiqué dans la phase initiale de 2 mois lors de suspicion de germes résistants (antibiogramme de la source adulte ou patient originaire d'Asie) ou charge bacillaire élevée ou en présence d'une atteinte cérébro-méningée ou pulmonaire diffuse

NB: risque de résistance en augmentation

Contrôles visuels recommandés si E > 15mg/kg/j et durée > 2 mois (potentiels évoqués visuels, PEV et électrorétinogramme, ERG)

Streptomycine S (IM) ou Amikacine (IV): lors de suspicion de germes résistants (antibiogramme de la source adulte ou patient originaire d'Asie)

Peuvent remplacer la combinaison H+R+PZA lors de perturbation des tests hépatiques

Quinolones (po): lors de suspicion de germes résistants (antibiogramme de la source adulte ou patient originaire d'Asie) au lieu de la streptomycine ou l'amikacine

Peut remplacer la combinaison H + R + PZA lors de perturbation des tests hépatiques, à discuter !

Résistances :

- Primaire: Patient infecté par une souche résistante avant toute exposition à un traitement antituberculeux
- Secondaire/ acquise: Germe initialement sensible, qui devient résistant par traitement insuffisant ou mal conduit
- Multirésistante (MDR) : Antibiotogramme avec résistance au minimum à l'Isoniazide H et à la Rifampicine R

NB : Les consultants d'infectiologie et/ ou pneumologie devraient être impliqués dans la prise en charge de tous les cas de tuberculose à germe multirésistant

5.4. Surveillance

## ► Surveillance d'une chimiothérapie préventive (monothérapie)

	pré-Tx	1 mois	1x/mois	fin de Tx
Sérologies HIV, hépatite B	oui			
ASAT, ALAT, GGT, phos.alc.	oui	oui <sup>1</sup>		
INH urinaire		oui	oui <sup>2</sup>	oui

<sup>1</sup> à ne répéter que si augmentés ou présence de symptômes. Augmentation tolérée de 3-5x la norme si absence de symptômes

<sup>2</sup> si INH urinaire + à 2 et 3 mois, espacer les contrôles aux 2 mois (et non plus 1x/mois)

A 1 mois : compléter l'anamnèse et le status afin d'exclure une tuberculose active  
Redéfinir avec l'enfant et les parents le but de la chimioprophylaxie de 9 mois, cela peut améliorer la compliance!

## ► Surveillance d'un traitement de la tuberculose (tri ou quadrithérapie)

	pré-Tx	15j	1 mois	2 mois	1x/mois	fin de Tx
Sérologies HIV, hépatite B	oui					
ASAT, ALAT, GGT, phos.alc.	oui	oui	oui <sup>1</sup>			
Urée, créatinine, acide urique	oui					
FSC, VS, CRP	oui					
Acuité visuelle, vision colorée, PEV, ERG	oui <sup>3</sup>			oui <sup>3</sup>	oui <sup>3</sup>	
INH urinaire + coloration orangée (R)		oui	oui	oui	oui	oui
Expectorations	oui			oui <sup>4</sup>	oui <sup>4</sup>	
Rx thorax	oui			oui		oui <sup>5</sup>

<sup>1</sup> à ne répéter que si augmentés ou présence de symptômes. Augmentation tolérée de 3-5x la norme si absence de symptômes

<sup>3</sup> seulement si Tx avec Ethambutol E >15mg/kg/j. A répéter 1x/mois si E > 2 mois

<sup>4</sup> seulement si initialement +. A répéter durant la phase de continuation (6ème mois)

<sup>5</sup> à répéter tous les 2 ans. Si présence de cavernes, contrôles plus fréquents à 3, 6, 12, 18 et 24 mois

NB : audiogramme 1x/mois en cas de Tx avec Streptomycine S

### 5.5. Déclaration

► Obligatoire et confidentielle pour tous les patients qui reçoivent un traitement

Formulaire de l'OFSP et feuille annexe à adresser au médecin responsable du Centre Antituberculeux (CAT), Dr J.-P. Janssens, avec copie au médecin cantonal

→ Avant l'école enfantine, annoncer le cas uniquement au CAT (tél. 022/ 372 95 45)

→ Dès l'école enfantine, annoncer le cas au Service Santé Jeunesse, SSJ (tél. 022/ 327 61 50) et au CAT

Le dépistage de l'entourage se fait par l'assistante sociale du CAT (Mme Sonia Sauthier, tél. 29570)

## 6. Prévention

- Vaccination par le BCG: taux de protection 60-90% (50% à l'âge scolaire)  
Protège les enfants de moins de 2 ans contre une tuberculose invasive (miliaire et méningée)

Recommandée pour les enfants à risque : nouveau-nés et enfants < 12mois dont les parents proviennent de pays à haute endémie (Afrique, Asie, Amérique latine, Europe de l'Est) susceptibles d'y retourner, définitivement ou provisoirement (> 1 mois)  
Enfants requérants d'asile vivant en foyer

NB : la réaction au Mantoux après le BCG n'est pas indicative du taux de protection, l'induration est en général < 15 mm et s'estompe en 5 -10 ans

Le BCG ne se répète pas

Test sanguin IFN $\gamma$  négatif après BCG

Complications du BCG: inflammation/ tuméfaction locale avec ulcération → traitement symptomatique et drainage chirurgical si non résolution

## 7. Bibliographie

Manuel de la tuberculose 2007, OFSP, FMH et ligue pulmonaire Suisse

Childhood pulmonary tuberculosis old wisdom and new challenges, Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1078-1090

Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Disease, In: Disorders of the Respiratory Tract in Children, Kendig 7<sup>th</sup> edition 2005, pp. 507-527

Diagnosis and treatment of tuberculosis in children, Lancet Infect Dis 2003;3:624-632

Particularités de la tuberculose pédiatrique, Rev Mal Respir 2003;320:7S52-7S55

Diagnostic et traitement de la tuberculose latente chez l'enfant, Paediatrica 2007 ;18(5) :52-56

Diagnostic et traitement de la tuberculose chez l'enfant, Paediatrica 2007 ;18(4) :22-24

Tuberculosis, In : American Academy of Pediatrics Red Book, 27th edition 2006,pp.678-698

Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-139

European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence, Eur Respir J 2002;19:765-775

Dépistage de l'infection tuberculeuse par test sanguin (Interferon Gamma), Bulletin OFSP novembre 2005

The use of interferon- $\gamma$  based blood tests for the detection of latent tuberculosis infection, Eur Respir J 2006;28:1-3

An Update on the Diagnosis of Tuberculosis Infection, Am J Respir Crit Care med 2006;174:736-742

Interferon $\gamma$  release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test, Eur Respir J 2009 ;33 :1374-1382

Nouvelles recommandations suisses en matière de vaccination par BCG, Paediatrica 2003 ;14 :41-45