

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

N°135

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : PEDIATRIE

par

Caroline DELMAS

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2004

**LES PLEURESIES TUBERCULEUSES CHEZ
L'ENFANT,**
A propos de quatre cas.

Président du jury : Monsieur le Professeur A.MOUZARD

Directeur de thèse : Madame le docteur V.DAVID

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION

2. EPIDEMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE

- 1) Dans le monde
 - a) dans la population générale
 - b) chez l'enfant
- 2) En France
 - a) dans la population générale
 - b) chez l'enfant

3. FACTEURS DE RISQUE DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

4. LES PLEURESIES TUBERCULEUSES : revue de la littérature

- 1) Epidémiologie
- 2) Physiopathologie
- 3) Signes cliniques
- 4) Diagnostic positif
- 5) Traitement
- 6) Evolution et séquelles
- 7) Diagnostics différentiels : les principaux germes en cause dans les pleurésies infectieuses de l'enfant

5. OBSERVATIONS

- 1) Estelle
- 2) Victor
- 3) Sammy
- 4) Caroline

6. TABLEAU RECAPITULATIF DES QUATRE OBSERVATIONS

7. DISCUSSION

- 1) Causes du retard au diagnostic dans les observations
 - a) La pleurésie tuberculeuse : une pathologie rare
 - b) Dans 3 cas : un diagnostic erroné de pleurésie bactérienne classique
 - c) Dans 1 cas : une présentation trompeuse
- 2) Les difficultés diagnostiques de la pleurésie tuberculeuse chez l'enfant (tableau récapitulatif)
- 3) Conduite à tenir devant un épanchement pleural fébrile chez l'enfant
- 4) Quand faut-il penser à la tuberculose devant un épanchement pleural chez l'enfant?

8. CONCLUSION

9. ABREVIATIONS

10. BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

La tuberculose constitue, encore, de nos jours, un fléau à travers le monde avec plus de 8 millions de nouveaux cas par an [1], responsable d'une mortalité et d'une morbidité importantes.

La tuberculose chez l'enfant présente de nombreuses particularités avec, principalement, des signes cliniques non spécifiques et l'existence d'un faible nombre de mycobactéries rendant la preuve bactériologique difficile à obtenir. Ainsi, le diagnostic de tuberculose chez l'enfant est particulièrement laborieux.

Parmi les formes extra-pulmonaires de tuberculose chez l'enfant, la pleurésie tuberculeuse est peu fréquente (2 à 5 % des cas de tuberculose) [2] mais constitue, néanmoins, un diagnostic à évoquer devant tout tableau de pleurésie chez l'enfant.

Nous rapportons 4 cas de pleurésies tuberculeuses observées au CHU de Nantes, entre 2001 et 2003, avec un diagnostic étiologique difficile responsable d'un délai à la mise en route du traitement antituberculeux.

Dans cette thèse, nous rappellerons les principales caractéristiques de la pleurésie tuberculeuse, notamment chez l'enfant, puis nous décrirons les 4 observations que nous analyserons, secondairement, afin de définir les principaux facteurs ayant conduit au retard diagnostique et donc thérapeutique. Enfin, nous envisagerons une conduite à tenir devant tout épanchement pleural fébrile chez l'enfant en précisant les circonstances devant lesquelles le diagnostic de pleurésie tuberculeuse doit être évoqué, quels que soient les facteurs de risque de tuberculose présentés par le patient.

EPIDEMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE

EPIDEMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE

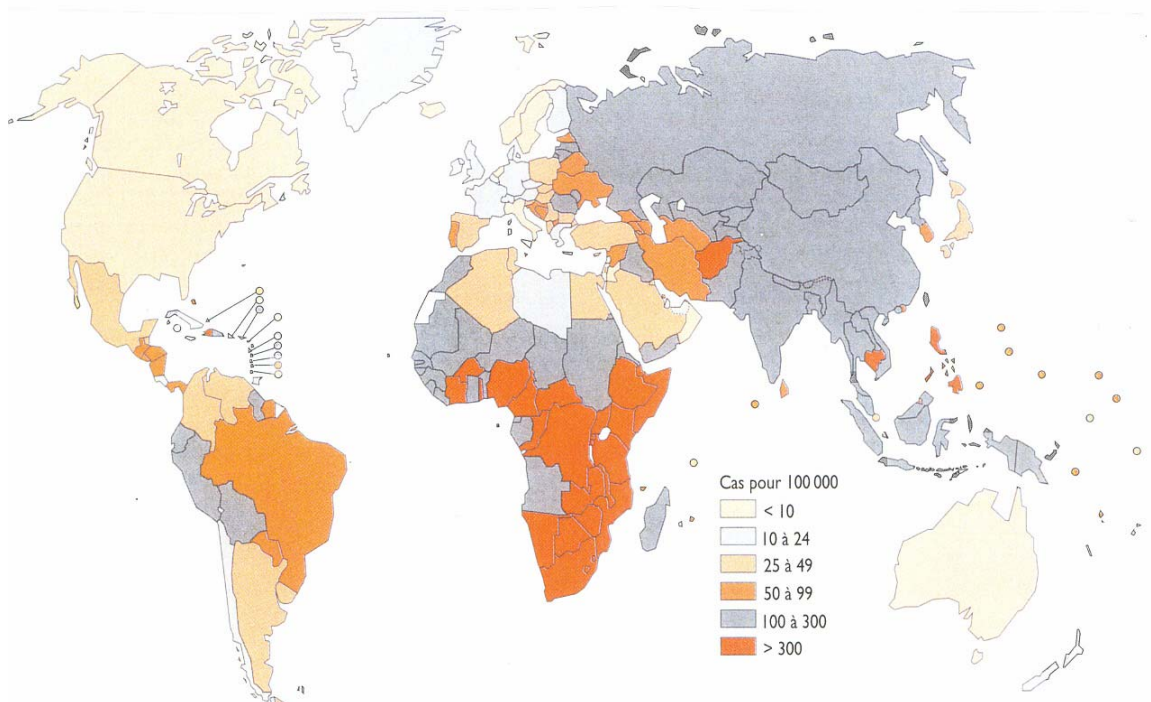
1. Epidémiologie de la tuberculose dans le monde

a) Dans la population générale

La tuberculose constitue la deuxième cause de décès par maladie infectieuse dans le monde, après le VIH / SIDA [3]. Les données épidémiologiques restent difficiles à établir précisément car la surveillance et le rapport des cas s'avèrent inadéquats dans de nombreux pays [4]. Actuellement, environ 1/3 de la population mondiale est infectée par *Mycobacterium tuberculosis* soit 1.7 milliard de personnes, dont la grande majorité réside dans les pays en voie de développement qui regroupent 95 % des cas de tuberculeux et 98 % des décès [5].

En 2000, l'OMS estimait à 8 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose par an ; celle ci étant responsable de 3 millions de morts par an. 80 % de ces nouveaux cas sont recensés dans 22 pays de haute prévalence, principalement situés en Asie du Sud Est (1/3 des cas mondiaux), en Afrique Subsaharienne et en Europe de l'Est [1] (figure 1).

Figure1. Incidence estimée de la tuberculose dans le monde, 2000 (source OMS)



Depuis le début des années 1990, on assiste à une résurgence de la tuberculose dans plusieurs parties du monde, attribuée à la pauvreté, au manque de programmes de contrôle dans ces pays les plus touchés, aux conditions démographiques, à l'impact de l'épidémie de VIH [6,7] et aux migrations des populations issues de pays aux conditions socio-économiques les plus défavorisées [3,8].

Cette résurgence est telle que l'OMS déclarait, en 1993, un « état d'urgence mondiale » concernant la tuberculose. En effet, entre 1990 et 1998, l'incidence de la maladie a progressé de 1 à 2 % par an en Asie et de 10 % par an en Europe de l'Est [9].

Parallèlement, l'incidence de la tuberculose a régulièrement diminué dans les pays industrialisés [10]. Entre 1990 et 1998, l'incidence de la maladie a diminué de 4 % par an en Europe de l'Ouest. Cette diminution est probablement liée à de meilleurs programmes de contrôle de la tuberculose et, surtout, au bénéfice indirect de l'amélioration générale de l'état de santé de la population [9].

Néanmoins, il apparaît, ces dernières années, une inversion de cette tendance en Europe de l'Ouest, liée principalement à l'augmentation de la prévalence du VIH, à la baisse de la vigilance des professionnels de santé, à la dégradation des conditions socio-économiques de certaines sous-populations et à la migration de populations venant d'Asie et de l'Europe de l'Est [6].

Le continent européen rassemble environ 10 % des cas de tuberculose du monde avec d'importantes différences en terme d'incidence selon les zones étudiées : l'Europe de l'Ouest (20/100 000), l'Europe Centrale (40/100 000) et enfin l'Europe de l'Est (70-90/100 000) [11].

En l'absence d'amélioration des programmes de contrôle de la tuberculose, certains auteurs estiment à 11 millions le nombre de cas de tuberculose en 2020 et à 200 millions le nombre de nouveaux cas sur les 2 prochaines décennies [12].

b) Chez l'enfant

Concernant l'épidémiologie de la tuberculose chez l'enfant, il est important de préciser certaines caractéristiques propres à l'enfant :

- La tuberculose-maladie chez l'enfant se développe plus souvent dans les suites immédiates d'une infection tuberculeuse récente. Le nombre de mycobactéries y est relativement faible d'où l'absence de contagiosité de l'enfant et la difficulté à établir une preuve bactériologique.
- La tuberculose chez l'enfant témoigne toujours d'une infection récente à partir d'un adulte ; la contagiosité de l'enfant (hormis les adolescents) étant extrêmement faible. Ainsi, elle est un bon indicateur de la circulation du bacille de Koch dans la population et reflète la prévalence de la maladie chez les adultes [4,10,12].
- Le risque de développer une tuberculose-maladie est plus important chez l'enfant et ce d'autant plus qu'il est jeune (43 % avant 1 an, 24 % entre 1 et 5 ans et 16 % entre 11 et 15 ans) comparé au risque de l'adulte (5-10 %) [13,14].
- Le risque de développer une forme grave est plus importante chez l'enfant (forme disséminée, méningite, miliaire). Ces formes constituent les principales causes de décès chez l'enfant tuberculeux [4].

La tuberculose fait partie des 10 principales causes de mortalité chez l'enfant dans le monde. Cette mortalité est directement corrélée au niveau socio-économique des populations [4].

Les données épidémiologiques concernant la tuberculose chez l'enfant sont insuffisantes d'une part, en raison des difficultés diagnostiques et d'un taux de positivité de la recherche du bacille de Koch dans les crachats inférieur à 5 % [9] (alors que les rapports de l'OMS sont établis en fonction du nombre de patients ayant une positivité de la recherche de BK dans les crachats) et d'autre part, parce que la tuberculose chez l'enfant est considérée comme un problème de santé publique moins important que la tuberculose chez les adultes avec, de ce fait, moins de programmes de contrôle et de surveillance.

Ainsi, les chiffres rapportés sous-estiment probablement l'incidence réelle de l'infection tuberculeuse de l'enfant dans le monde [4].

Durant la décennie 90, on estimait à 15 millions le nombre d'enfants, de moins de 15 ans, ayant été infectés dans le monde et à 5 millions le nombre de décès, secondaire à la tuberculose, dans cette tranche d'âge ; la majorité d'entre eux ayant moins de 5 ans. Les enfants représentent donc 19 % des nouveaux cas annuels observés dans le monde et 17 % du nombre de morts par an [15].

Par ailleurs, l'incidence de la tuberculose chez l'enfant augmente de façon parallèle à celle des adultes et est observée à la fois dans les pays en voie de développement et dans les pays industrialisés [4].

L'incidence de la tuberculose chez l'enfant varie en fonction de son âge. En effet, elle est maximale chez les enfants de moins de 5 ans, diminue entre 5 et 13 ans et ré-augmente au delà de 13 ans [16,17].

2. Epidémiologie de la tuberculose en France

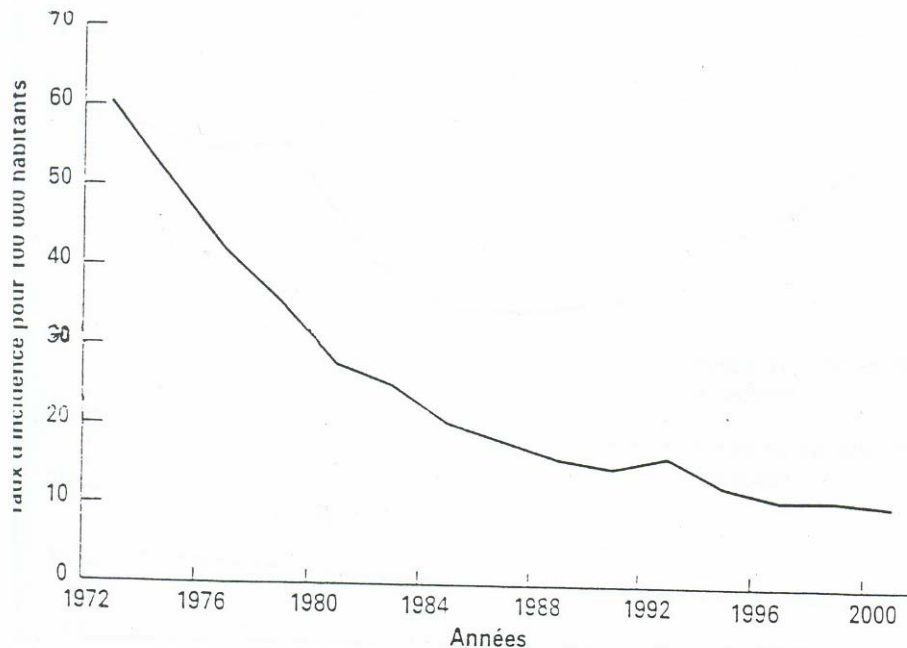
a) Dans la population générale

En France, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964. Actuellement, le critère de déclaration est l'existence d'une tuberculose-maladie (confirmée par la culture ou en cas de signes cliniques et/ou radiologiques avec décision de mise en route d'un traitement antituberculeux) ou d'une primo-infection tuberculeuse chez un enfant de moins de 15 ans (IDR positive sans signes cliniques ni paracliniques avec une induration >15mm si BCG ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans).

Comme la plupart des pays industrialisés, l'incidence de la tuberculose en France a progressivement diminué durant les dernières décennies (figure 2) [10] avec une diminution moyenne annuelle de 2 % entre 1997 et 2002 [18]. Celle ci est, en effet, passée de 60/100 000

en 1972 à 15-20/100 000 en 1988-1990 puis à 10.5/100 000 en 2002 en France métropolitaine [18].

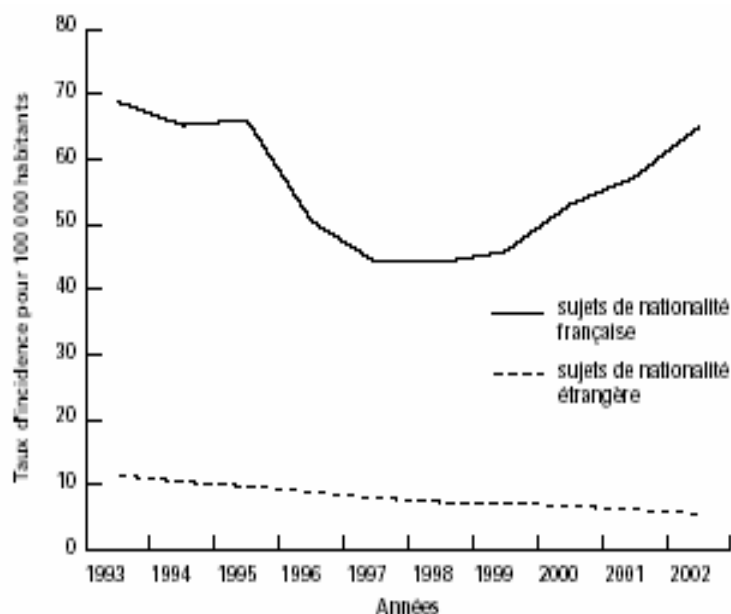
Figure 2. Taux d'incidence de la tuberculose en France métropolitaine (1972-2002)
(bulletin épidémiologique hebdomadaire 2004)



Néanmoins, il existe d'importantes disparités géographiques avec la plus forte incidence observée en Ile de France (27.1/100 000) soit 2.5 fois supérieure à la moyenne nationale, suivie par la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (10.3/100 000). Toutes les autres régions ont des taux d'incidence inférieurs à 10 cas pour 100 000 habitants [18].

Cependant, ces chiffres, traduisant la diminution de l'incidence de la tuberculose au niveau national, ne sont que faussement rassurants. En effet, bien que le taux d'incidence national, estimé par la déclaration obligatoire, soit le plus faible depuis sa mise en place en 1964, en France, les populations à risque connaissent les taux d'incidence les plus élevés jamais observés (figure 3). Par exemple, l'incidence chez les sujets de 25-39 ans nés en Afrique subsaharienne et vivant en France métropolitaine a augmenté de 42 % entre 2001 et 2002 et est de 254 cas pour 100 000 habitants soit un taux similaire à celui observé dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne dont sont originaires les cas[18].

Figure 3. Taux d'incidence de la tuberculose selon la nationalité
en France métropolitaine entre 1993 et 2002



Il paraît maintenant clairement établi que la tuberculose est liée à la dégradation des conditions économiques et sociales [19,20] et qu'elle est un bon indicateur de précarité sociale. Ainsi, la prise en charge de la tuberculose nécessite, au delà de la prise en charge médicale, des programmes de lutte contre la pauvreté et de favoriser l'accès aux soins.

b) Chez l'enfant

Les tuberculoses de l'enfant représentent 5.5 % des tuberculoses déclarées en France dont 50 % concernent des enfants d'origine étrangère. Chez les enfants de moins de 5 ans, l'incidence de la tuberculose en France métropolitaine était de 4.4/100 000 en 2000 et de 2.3/100 000 chez les enfants de 5 à 14 ans [10,13].

Si l'on tient compte de la nationalité, l'incidence est en légère diminution depuis 1997 chez les enfants de nationalité française avec 1.7/100 000 en 1997 et 1.6/100 000 en 2002. Par contre, celle-ci est nettement plus élevée et en augmentation chez les enfants de nationalité étrangère avec des taux de 6.8/100 000 en 1997 et 13.6/100 000 en 2002.

Ainsi, l'incidence de la tuberculose chez les enfants de moins de 15 ans est 8.5 fois supérieure chez les enfants de nationalité étrangère vivant en France métropolitaine que chez les enfants de nationalité française.

Néanmoins, si la morbidité tuberculeuse augmente chez l'enfant en France, comme dans la plupart des pays industrialisés, la mortalité reste, quant à elle, quasiment inexistante [21].

FACTEURS DE RISQUE DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

FACTEURS DE RISQUE DE TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

Le facteur de risque majeur chez l'enfant est le contact étroit avec un adulte contaminant [22].

1) Facteurs d'exposition [23]

20 à 25 % des enfants exposés au domicile présenteront une infection tuberculeuse dont 40 % évolueront vers une tuberculose maladie [24,25].

- L'exposition à une tuberculose active [20,26]
- La durée d'exposition et notamment le confinement du lieu d'exposition, le surpeuplement et la promiscuité [4,27]
- La notion de contagage
- Les voyages dans les pays de forte incidence
- Les visites à domicile de personnes venant de pays de forte incidence

2) Facteurs socio-économiques [26]

- Naissance dans un pays de haute prévalence
- Niveau socio-économique bas

3) Facteurs liés à l'hôte

- Le jeune âge (inférieur à 2 ans [28]: pas d'augmentation du risque d'infection tuberculeuse mais il existe alors une augmentation du risque d'évolution vers la maladie en cas d'infection [25,29,30]
- L'état nutritionnel [4]
- L'existence de pathologies chroniques sous-jacentes (VIH, immunodépression [26], insuffisance rénale, diabète, hémopathie) : pas d'augmentation du risque d'infection tuberculeuse mais il existe alors une augmentation du risque d'évolution vers la maladie en cas d'infection [26,28,29]
- La variabilité interindividuelle et la susceptibilité génétique (mutations génétiques de découverte récente) [4]

4) Facteurs microbiologiques

- L'existence de cavernes sur la radiographie pulmonaire ou de fortes concentrations de BK à l'examen direct chez le contaminateur : augmentation du risque d'infection et du risque d'évolution vers la maladie
- La virulence du germe et la quantité de l'inoculum [4]

5) Facteurs « organisationnels »

- Le dysfonctionnement des réseaux de prise en charge [31]: retard à la déclaration des adultes bacillifères, retard d'exploration des enfants en contact, prise en charge incomplète de l'enfant et absence de surveillance de la compliance thérapeutique de l'adulte.

**LES PLEURESIES TUBERCULEUSES :
REVUE DE LA LITTÉRATURE**

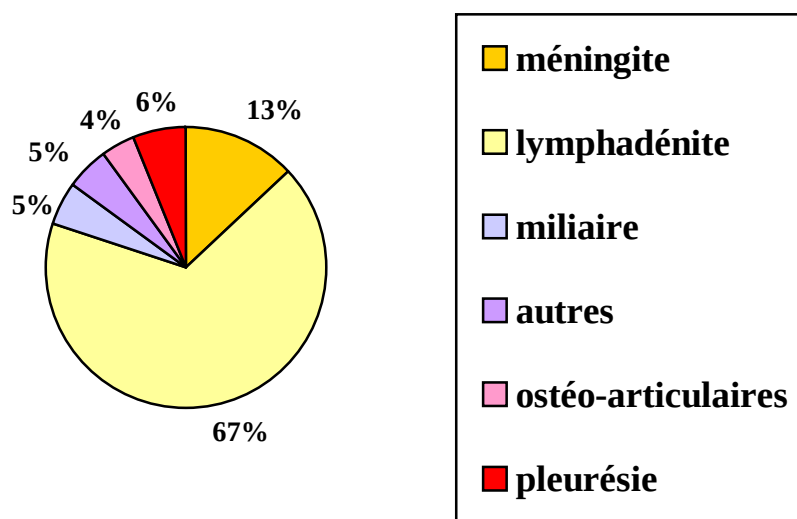
1. EPIDEMIOLOGIE DES PLEURESIES TUBERCULEUSES CHEZ L'ENFANT

La pleurésie tuberculeuse appartient aux manifestations extra-pulmonaires de la tuberculose [32,33].

Dans la population générale, seuls 20 % des cas de tuberculose correspondent à des formes extra pulmonaires [34] ; celles ci étant plus fréquemment retrouvées chez les femmes et les enfants [35,36]. Chez l'enfant, les atteintes extra-pulmonaires sont aussi fréquentes que les atteintes pulmonaires alors que chez l'adulte, les formes pulmonaires sont prédominantes [4].

La pleurésie tuberculeuse constitue, en terme de fréquence, la 3^{ème} cause de tuberculose extra-pulmonaire chez l'enfant de moins de 15 ans, après la lymphadénite tuberculeuse et la méningite [37] (figure 4).

Figure 4. Répartition des formes extra-pulmonaires de tuberculose, chez l'enfant de moins de 15 ans, en fonction de l'organe atteint (Centers for Disease Control and Prevention)



Néanmoins, les localisations de ces manifestations extra-pulmonaires de la tuberculose varient en fonction de l'âge. En effet, chez l'enfant de moins de 5 ans, on observe principalement des lymphadénites et des méningites alors qu'entre 5 et 15 ans, ce sont les pleurésies et les atteintes ostéo-articulaires qui prédominent [35].

La pleurésie sérofibrineuse tuberculeuse est peu fréquente chez l'enfant puisqu'elle est retrouvée dans 2 à 5 % des cas de tuberculose déclarés chez les enfants [2].

Dans 38 à 63 % des cas de pleurésie tuberculeuse, la pleurésie constitue la seule manifestation radiologique de la tuberculose de l'enfant [2].

Rare chez le nourrisson et chez l'enfant de moins de 5 ans (probablement en rapport avec une faible sensibilité à la tuberculine), elle est plutôt observée chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent [2,38-41].

2. PHYSIOPATHOLOGIE

La pleurésie tuberculeuse apparaît soit secondairement à une primo-infection tuberculeuse soit à l'occasion de la réactivation d'une infection latente [1].

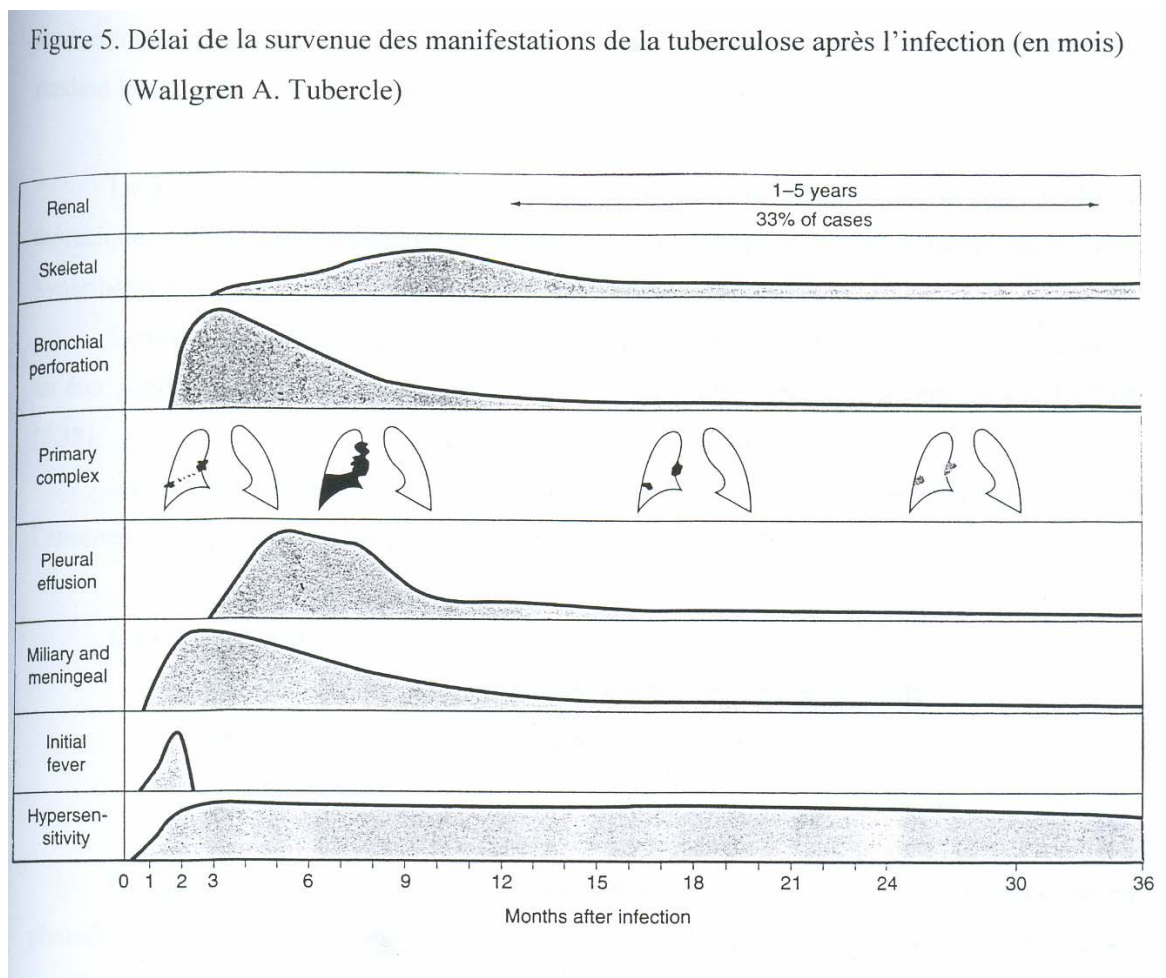
Elle est considérée comme une complication retrouvée, selon les études, dans 2 à 38 % des cas de tuberculose pulmonaire chez les enfants [29-30,35,37,39-40].

Ainsi, lorsqu'il existe une pleurésie tuberculeuse associée à une atteinte pulmonaire, l'hypothèse principale est qu'un foyer caséux pulmonaire se rompt dans l'espace pleural. Les antigènes anti-mycobactériens entrent alors dans l'espace pleural et interagissent avec les lymphocytes T, préalablement sensibilisés à la mycobactérie, entraînant une réaction d'hypersensibilité retardée et l'accumulation de liquide dans l'espace pleural [41].

Néanmoins, dans le cas des pleurésies isolées sans atteinte pulmonaire, le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement élucidé.

La pleurésie tuberculeuse apparaît en moyenne 5 à 7 mois après l'infection [35,36] (figure 5).

Figure 5. Délai de la survenue des manifestations de la tuberculose après l'infection (en mois)
(Wallgren A. Tubercle)



3. SIGNES CLINIQUES DES PLEURESIES TUBERCULEUSES

D'une manière générale, 20 à 60 % des enfants présentant une tuberculose-maladie sont asymptomatiques [10] et ces symptômes, lorsqu'ils existent, sont non spécifiques [6,10] rendant le diagnostic particulièrement difficile chez l'enfant.

Le début de la symptomatologie est rarement brutal avec apparition de douleurs basithoraciques, d'une gêne respiratoire associée à une toux sèche et douloureuse, d'une hyperthermie brutale avec frissons et parfois de douleurs abdominales.

Le plus souvent, il s'agit d'un début insidieux avec une asthénie, un amaigrissement, un état subfébrile associés, parfois, à une petite toux sèche, tenace et accentuée par l'effort [2,38].

La fièvre peut être élevée ($> 40^{\circ}\text{C}$), isolée sans autres signes fonctionnels et, en l'absence de traitement spécifique, peut durer plusieurs semaines [37].

L'examen clinique peut mettre en évidence :

- une altération de l'état général avec asthénie et perte de poids
- une dyspnée avec ou sans oxygénodépendance
- des adénopathies

On retrouve, au niveau de l'examen pulmonaire, en rapport avec l'épanchement pleural, une matité à la percussion et une diminution du murmure vésiculaire et parfois un souffle pleurétique, à l'auscultation.

Ainsi, chez l'enfant, le tableau clinique de la pleurésie tuberculeuse peut s'avérer :

- « bruyant » avec début brutal, fièvre élevée, frissons, douleurs thoraciques et dyspnée pouvant orienter vers un tableau de pleurésie purulente
- pauci-symptomatique avec fébricule et asthénie sans signes fonctionnels respiratoires.

4. DIAGNOSTIC DES PLEURESIES TUBERCULEUSES

Le diagnostic définitif requiert l'identification de *Mycobacterium tuberculosis* dans les prélèvements pleuraux de l'enfant. La confirmation microbiologique est difficile chez l'enfant car peu de BK sont présents dans le liquide pleural, rendant le diagnostic souvent laborieux [6,42]. Les tests diagnostiques disponibles sont, dans l'ensemble, longs et manquent de sensibilité.

a) La radiographie pulmonaire

Elle permet, principalement, de mettre en évidence un épanchement pleural d'abondance variable.

Celui-ci peut être minime, comblant seulement le cul-de sac costodiaphragmatique; il peut être de moyenne abondance, limité au tiers ou à la moitié inférieure de l'hémithorax avec effacement de la coupole diaphragmatique et dont la limite supérieure est floue, dégradée pouvant dessiner la classique ligne de Damoiseau, concave en haut et en dedans; il peut être aussi très abondant, atteignant la clavicule ou même occuper l'ensemble de l'hémithorax avec, dans ce cas, un refoulement possible du cœur et du médiastin du côté opposé, un élargissement des espaces intercostaux et un abaissement de la coupole diaphragmatique [2]. Le plus fréquemment, il s'agit d'un épanchement unilatéral [2,3,33,41].

Elle peut, par ailleurs, montrer un élargissement du médiastin et/ou l'existence d'opacités parenchymateuses associées.

b) L'échographie pleurale

Elle permet la confirmation du diagnostic d'épanchement pleural, l'évaluation du volume de l'épanchement et la mise en évidence d'un éventuel cloisonnement, permettant de guider la ponction ou le drainage pleural [2].

Par ailleurs, le caractère très échogène de l'épanchement permet d'orienter vers la nature purulente de celui-ci (diagnostic différentiel) [42].

c) La tomодensitométrie thoracique

Elle est moins utile pour évaluer l'épanchement que l'état du parenchyme pulmonaire sous-jacent. Elle permet de mettre en évidence d'éventuelles lésions associées, suggérées ou absentes sur la radiographie pulmonaire: adénopathies médiastinales [45,46], nodules juxta-pleuraux et opacités parenchymateuses segmentaires [26] et de préciser le caractère cloisonné ou non de l'épanchement.

Elle est indiquée en cas d'évolution traînante ou d'échec de la ponction ou du drainage [42].

d) L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine

De façon générale, l'IDR n'est positive que dans moins de 5 % des cas d'enfants ayant une tuberculose pulmonaire [47]. Dans le cadre des pleurésies tuberculeuses, elle est habituellement très positive voire phlycténulaire [2,32].

Maltezou et al. retrouvait dans une étude portant sur les manifestations extra-pulmonaires de la tuberculose chez l'enfant comptant 27 pleurésies tuberculeuses, une IDR > 10 mm chez 26 d'entre eux, avec une médiane de 20 mm (10-30mm) [48].

e) L'analyse du liquide pleural

Le liquide pleural, obtenu par ponction, est de type sérofibrineux. Son analyse cyto-biochimique révèle un exsudat (taux de protides > 30 g/l) avec une prédominance lymphocytaire (pouvant atteindre 80 à 90 %) [32,37].

- Mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis* dans les prélèvements pleuraux (indispensable pour établir le diagnostic de pleurésie tuberculeuse)

1) Examen microscopique à la recherche de bacilles acido-alcoolo résistants

La mise en évidence de bacilles acido-alcoolo résistants par la coloration de Ziehl-Neelsen permet de mettre en évidence une mycobactérie sans pouvoir en préciser le type [50]. Bien que rapide, cet examen s'avère très rarement positif [39,40,42,49] et a donc une sensibilité quasi-nulle [50-52]. Ainsi, bien que réalisée systématiquement, elle s'avère peu utile dans le diagnostic de pleurésie tuberculeuse.

2) Culture conventionnelle / respirométrie radiométrique (système BACTEC)

On distingue la culture classique en milieu de Lowenstein-Jensen qui nécessite une longue période avant que les résultats soient positifs (lenteur de la croissance de *Mycobacterium tuberculosis*) et la respirométrie radiométrique ou système BACTEC qui constitue une méthode de détection rapide de la croissance des mycobactéries. Or, les décisions cliniques et thérapeutiques, dans ce contexte, se doivent d'être prises le plus rapidement possible.

Ces 2 modes de culture ont une faible sensibilité variant de 10 à 30 %, selon les études, dans la détection du BK dans le liquide pleural [50,53-55]. Ainsi, la durée de détection est environ 2 fois plus courte [6,56,57] pour le système BACTEC (1 à 3 semaines avec une moyenne de 18 jours) que pour la culture conventionnelle (3 à 8 semaines avec une moyenne de 33 jours) [10,58-60], permettant d'identifier plus rapidement *Mycobacterium tuberculosis* et d'établir l'antibiogramme.

3) Détection de l'ADN de *Mycobacterium tuberculosis* par PCR

Cette technique, basée sur l'amplification de l'ADN des mycobactéries, est la plus rapide [55] et permet de détecter uniquement *Mycobacterium tuberculosis* [51].

Sa sensibilité varie de 11 à 81 % selon les études [62-65]. Celle-ci dépend du nombre de bacilles contenus dans le prélèvement de liquide pleural, de la région du génome qui est

amplifiée, de la technique d'extraction de l'ADN utilisée [66] et de la présence d'inhibiteurs des polymérases qui peuvent exister à des taux élevés dans le liquide pleural [64]. La sensibilité la plus haute, rapportée dans la littérature, est de 81 % [63], probablement liée au faible nombre de BK présents dans le liquide pleural. Elle reste, néanmoins, plus sensible que la culture conventionnelle chez l'enfant [61,67-69].

Sa spécificité s'avère de l'ordre de 100 %, même si certaines études ont rapporté des taux de spécificité variant de 78 à 100 %, en rapport avec des contaminations croisées au sein des laboratoires [66,70], nécessitant des conditions techniques rigoureuses.

Ainsi, combiner la culture BACTEC avec la PCR permet de raccourcir le délai au diagnostic à 15-20 jours [71-73].

➤ Marqueurs biochimiques

Ainsi, devant les difficultés, en terme de sensibilité et de délai, à mettre en évidence *Mycobacterium tuberculosis* grâce aux méthodes bactériologiques usuelles, de nombreux auteurs ont étudié des marqueurs biochimiques, présents dans le liquide pleural, dans l'espoir qu'ils puissent contribuer à un diagnostic plus sûr et plus rapide de pleurésie tuberculeuse.

1) Dosage de l'adénosine désaminase

L'adénosine désaminase ou ADA est une enzyme jouant un rôle majeur dans la différenciation des cellules lymphoïdes. Il existe 2 isoenzymes : ADA 1 et ADA 2. Alors que ADA 1 est présente de façon ubiquitaire dans l'organisme, ADA 2 coexiste avec ADA 1 uniquement dans les monocytes/macrophages. Les hypothèses récentes attribuent l'augmentation de l'adénosine désaminase, au cours des pleurésies tuberculeuses, à l'élévation du taux d'ADA 2, secondaire à l'activation des monocytes/macrophages [43,74].

De nombreux auteurs ont étudié, chez les adultes, la valeur diagnostique de ce marqueur, mettant en évidence d'excellentes sensibilités de l'ordre de 90 à 100 % et valeurs prédictives négatives entre 94 et 100 %, notamment dans les pays de haute prévalence [52] alors que d'autres études, réalisées dans des pays de faible prévalence, retrouvaient des sensibilités et spécificités peu performantes considérant ce marqueur comme non utilisable en

pratique courante [74,75]. Chez l'enfant, aucune étude n'est retrouvée dans la littérature concernant la valeur de ce marqueur.

Parmi les différentes études publiées, les valeurs retenues comme seuils pathologiques sont entre 30 et 50 UI/L [52].

Dans une méta-analyse récente, Ségura soulignait la limite principale de ce marqueur : son manque de spécificité avec un taux élevé de faux positifs en cas d'arthrite rhumatoïde, d'hémopathies ou d'empyèmes [64,74]. Il concluait, cependant, qu'un taux élevé d'ADA dans un liquide pleural de type exsudat à prédominance lymphocytaire oriente exclusivement vers une tuberculose ou vers une hémopathie [74].

Par ailleurs, 2 études réalisées au Brésil (pays de haute prévalence de la tuberculose) ont étudié la valeur diagnostique de la combinaison des 2 tests chez l'adulte: PCR et dosage de l'ADA dans le liquide pleural en la comparant à celle de la PCR utilisée seule [52,77]. Lima et al. [52] ont montré que cette association permettait une nette augmentation de la sensibilité (qui passait de 31.3 % à 87.5 %) au dépend de la spécificité (qui passait de 96.6 % à 72.4 %). Trajman et al., dans une étude similaire, retrouvaient les mêmes constatations, concluant que la PCR n'apporte pas de réel avantage dans le diagnostic de la pleurésie tuberculeuse comparée au seul dosage d'ADA dans le liquide pleural [77].

Ce marqueur paraît prometteur dans le diagnostic des pleurésies tuberculeuses avec une bonne sensibilité, même si celle-ci varie en fonction de la prévalence du pays dans lequel sont réalisées les études, et une spécificité moyenne.

Ainsi, même si ce marqueur présente des performances élevées, il reste non recommandé en France pour le diagnostic des pleurésies tuberculeuses en l'état actuel des connaissances [78].

2) Dosage de l'interféron γ

L'interféron γ est une cytokine produite par les lymphocytes Th1- type CD4+ activés qui augmente l'activité bactériolytique des monocytes/macrophages [79].

Ce marqueur apparaît aussi sensible que l'adénosine désaminase avec une spécificité variant, selon les études, de 92 à 100 %, lui conférant, en l'état actuel des connaissances, une valeur diagnostique proche de celle de ADA [64,80].

Ce marqueur n'est pas utilisé en pratique courante d'autant plus que son coût est nettement supérieur à celui du dosage de l'adénosine désaminase [80] .

3) Dosage de lysozyme

Le lysozyme est une enzyme bactériolytique essentiellement retrouvée dans les neutrophiles et les monocytes/macrophages. Les cellules granulomateuses activées sont considérées comme responsables de son augmentation dans les pleurésies tuberculeuses .

Ce marqueur, défini par le rapport : lysozyme dans le liquide pleural / lysozyme sérique, apparaît moins spécifique et moins sensible que l'adénosine désaminase dans le diagnostic des pleurésies tuberculeuses [64].

Mishra et al. retrouvait, dans une étude réalisée exclusivement chez l'enfant, une sensibilité de 100 % associée à une spécificité de 60 %, qui augmentait à 100 % après exclusion des enfants présentant un empyème. Cependant, sur 49 enfants étudiés, le diagnostic de pleurésie tuberculeuse a été porté pour 21 enfants et confirmés uniquement chez 4 d'entre eux rendant difficile la généralisation de ces résultats [81].

L'utilité du dosage de lysozyme apparaît plus faible que les dosages d'adénosine désaminase et de l'interféron γ [80].

4) La recherche de BK dans les tubages gastriques et dans les crachats

Avant l'âge de 8-10 ans, les crachats sont difficiles à obtenir chez l'enfant [82]. Ainsi, la recherche de *Mycobacterium tuberculosis* est faite dans les tubages gastriques. Cette recherche, réalisée de façon systématique, est le plus souvent négative dans le cadre des pleurésies tuberculeuses.

La sensibilité de la culture des crachats est faible chez les adultes ayant une pleurésie sans atteinte du parenchyme pulmonaire associée sur la radiographie pulmonaire, inférieure à 4 % [55], alors qu'elle est de l'ordre de 20 à 50 % en cas de pleurésie avec tuberculose pulmonaire [53,83]. Cet examen reste peu contributif chez l'enfant dans le diagnostic de pleurésie tuberculeuse puisque, même en cas de tuberculose pulmonaire, environ 95 % des enfants de moins de 12 ans ont une recherche de BK dans les crachats négative [23].

5) Les tests immunologiques

Les sérologies avec détection d'anticorps anti-mycobactéries par ELISA ont une faible sensibilité (16 à 57 %) et une faible spécificité (62 à 100 %) [84,85] justifiant qu'ils ne soient pas utilisés en pratique courante. De ce fait, ils ne sont pas recommandés en France dans le cadre du diagnostic de routine [78].

6) La biopsie pleurale

Elle est indiquée lorsque les différents examens pré-cités n'ont pas permis d'établir un diagnostic de certitude de pleurésie tuberculeuse [43].

Quatre prélèvements sont nécessaires. Trois d'entre eux sont utilisés pour l'examen anatomopathologique et un échantillon est mis en culture à la recherche de *Mycobacterium tuberculosis*.

1) L'examen anatomopathologique de l'échantillon de plèvre

La mise en évidence d'un granulome inflammatoire avec nécrose caséuse permet seulement d'orienter vers le diagnostic de tuberculose [32].

La sensibilité de cet examen est faible, de l'ordre de 56 à 82 % [54,55,86]. Ainsi, 20 à 40 % des patients ayant une pleurésie tuberculeuse auront un examen anatomopathologique normal et moins de 10 % d'entre eux auront une culture, réalisée à partir de la biopsie, positive [53-55].

Enfin, cet examen s'avère non spécifique puisqu'il ne différencie ni *Mycobacterium tuberculosis* des autres mycobactéries [32] ni le granulome tuberculeux des autres causes de granulome [86].

2) Examen microscopique à la recherche de bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR)

La coloration de Ziehl-Neelsen permet la détection de BAAR sur les biopsies pleurales avec une faible sensibilité (3.8 % dans [51]).

3) Culture conventionnelle / BACTEC

Les cultures sur biopsie pleurale ont une sensibilité variant de 40 à 90 % selon les études.

Celle-ci s'avère nettement meilleure que la sensibilité observée dans les cultures du liquide pleural (entre 10 et 30 %) [53-55]. Cette différence est expliquée par le fait que les BK contenus dans le tissu pleural causent directement l'infection alors que le liquide pleural n'est que la manifestation d'une réaction d'hypersensibilité au BK [87].

Outre une haute sensibilité, le système BACTEC a l'avantage d'une détection rapide de *Mycobacterium tuberculosis*, en 13 jours contre 25 jours par la culture conventionnelle [51].

Alors que Katiyar et al. retrouvaient une sensibilité nettement meilleure des cultures des biopsies pleurales par rapport à celle de l'examen anatomopathologique [87], Valdes et al. observaient l'inverse [89]. Cette différence s'explique par le fait que l'examen anatomopathologique nécessite plusieurs prélèvements. Ainsi la détection du granulome inflammatoire et la sensibilité de cette technique varie en fonction des prélèvements réalisés alors qu'un seul prélèvement suffit pour réaliser la culture [43].

4) Détection de l'ADN de *Mycobacterium tuberculosis* par PCR

La sensibilité de cette technique dépend du nombre de BK et de leur distribution homogène dans le prélèvement.

Hasaneen et al. retrouvaient une sensibilité équivalente entre PCR sur biopsie pleurale et cultures sur biopsie pleurale de l'ordre de 90 % avec un résultat plus rapide pour la PCR [51].

Ainsi, la sensibilité de la PCR sur biopsie pleurale apparaît nettement supérieure à celle de la PCR sur liquide pleural (90 % versus 11-81 %) La PCR sur biopsie pleurale apparaît donc comme l'examen le plus rapide et le plus sensible dans la détection de *Mycobacterium tuberculosis* permettant le diagnostic de pleurésie tuberculeuse.

Néanmoins, en raison de la possibilité de faux négatifs (VPN = 86.6 %), l'examen anatomopathologique et les cultures par le système BACTEC des biopsies pleurales restent indispensables [51].

Au total, dans une étude rétrospective réalisée en Espagne [90], couvrant une période de 14 ans, entre 1983 et 1996, portant sur 175 enfants ayant présenté une tuberculose pulmonaire dont 39 pleurésies tuberculeuses, Mérino et al. ont constaté une mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis* à l'examen microscopique du liquide pleural dans 5.49 % des cas, à la culture des tubages gastriques dans 22.2 % des cas, à la culture du liquide pleural dans 44.1 % des cas et à la culture des échantillons de biopsie pleurale dans 66.6 % des cas. Un granulome inflammatoire a été mis en évidence lors de l'examen anatomopathologique dans 78.3 % des cas.

2) Echographie cardiaque

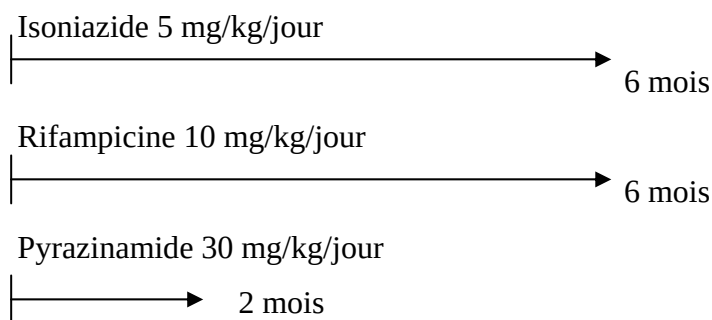
Elle est préconisée de manière systématique, en cas de diagnostic de pleurésie tuberculeuse, à la recherche d'une péricardite associée [38].

5. TRAITEMENT DE LA PLEURESIE TUBERCULEUSE

a) Traitement anti-tuberculeux

Le traitement de la pleurésie tuberculeuse, recommandé par la Société de Pneumologie de Langue Française [78] et par l’American Thoracic Society [91] est le traitement standard de 6 mois associant isoniazide- rifampicine- pyrazinamide pendant 2 mois puis isoniazide-rifampicine pendant 4 mois.

Schéma de traitement recommandé:



L'éthambutol n'est indiqué qu'en cas de circonstances épidémiologiques suggérant un risque accru de BK résistants (en cas de résistance primaire à l'isoniazide > 4 %, de traitement préalable par un anti-tuberculeux, de patient originaire d'un pays de haute prévalence de résistance médicamenteuse ou d'exposition à un cas résistant à un médicament [43]) et est plutôt réservé aux enfants pour lesquels une surveillance ophtalmologique est possible (risque de névrite optique rétro-bulbaire) [92].

Par ailleurs, seules les formes disséminées ou méningées de la tuberculose chez l'enfant nécessite un traitement prolongé 9 à 12 mois [91].

b) Corticothérapie

Les avis divergent concernant l'intérêt et l'efficacité de la corticothérapie dans le traitement des pleurésies tuberculeuses. Si certains auteurs considèrent qu'une corticothérapie

d'une durée de 8 semaines raccourcit la durée de la période fébrile et permet une résorption rapide du liquide pleural évitant ainsi la répétition des ponctions pleurales ou le recours à un drainage pleural [93], d'autres ont évoqué son action sur la diminution des adhérences pleurales permettant une amélioration du pronostic fonctionnel.

Lee et al. ne retrouvaient pas de différence significative en terme de séquelles pleurales selon l'administration ou non de corticoïdes dans une étude réalisée en double aveugle contre placebo [93].

Par ailleurs, plusieurs études randomisées en double aveugle, ont montré que les corticoïdes raccourcissaient l'évolution avec une apyrexie, une normalisation du syndrome inflammatoire et une disparition de l'épanchement pleural plus rapides en cas de corticothérapie mais sans effet, à long terme, sur l'apparition d'un épaississement pleural et sans modifier le pronostic final, qui reste favorable chez l'enfant [93,94].

Dans l'étude de Wyser et al. [94], tous les patients avaient bénéficié d'un drainage pleural précoce au moment du diagnostic, ayant permis une rapide résolution des symptômes, sans bénéfice ajouté dans le groupe traité par corticoïdes versus le groupe placebo.

Les recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France, publiées en juin 2004, énonçaient comme seules indications retenues d'une corticothérapie en association avec le traitement anti-tuberculeux, l'existence d'une péricardite, d'une méningite, d'une miliaire hypoxémiante ou d'un tuberculome cérébral [78]. Dans le cadre de la pleurésie tuberculeuse, les corticoïdes ne sont donc pas recommandés, actuellement, en France.

De la même façon, les corticoïdes ne sont pas recommandés par l'American Thoracic Society dans le cadre de la pleurésie tuberculeuse [91].

c) Drainage pleural

Concernant l'intérêt d'un drainage pleural précoce dans l'amélioration de l'évolution, Lai et al. ont comparé des patients présentant une pleurésie tuberculeuse répartis en deux groupes : traitement anti-tuberculeux seul (n=31) versus traitement anti-tuberculeux associé à un drainage pleural (n=30) mettant en évidence une différence significative sur la rapidité de résolution de la dyspnée avec une moyenne de 4 jours dans le groupe « traitement et

drainage » contre 8 jours dans le groupe « traitement seul ». Par contre, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence en prenant en compte la dyspnée, l'état général, l'appétit, les douleurs pleurales et la toux à une semaine de traitement.

Ainsi, le drainage pleural précoce n'a pas un intérêt significatif sur l'évolution de la pleurésie tuberculeuse [94].

De la même façon, la réalisation de ponctions pleurales répétées ne modifient pas l'évolution vers l'épaississement pleural [96].

6. EVOLUTION ET SEQUELLES

Dans plus de 90 % des cas, la pleurésie tuberculeuse se résout spontanément sans traitement. Néanmoins, près de 2/3 des patients non traités auront une résurgence tuberculeuse dans les 5 années suivantes avec soit une tuberculose pulmonaire soit une localisation au niveau d'un autre organe [3].

Dans la population générale, 50 % des pleurésies tuberculeuses se compliquent d'un épaissement pleural 6 à 12 mois après le début du traitement [97].

Chez l'enfant, le pronostic de la pleurésie tuberculeuse est favorable [37,94] avec une fonction respiratoire rarement altérée au décours [37].

Il est indispensable de surveiller :

- l'observance du traitement, d'autant plus que la résistance est favorisée par l'inadéquation thérapeutique [92].
- l'évolution clinique, biologique et radiologique pendant et après le traitement
- la tolérance clinique et biologique (bilan hépatique) du traitement

Par ailleurs :

- la persistance d'anomalies radiologiques ne nécessite pas une prolongation de la durée du traitement [91].
- la recherche bactériologique sous traitement est inutile dans l'évaluation de la réponse à celui-ci [91].
- la décision de modification du traitement se pose plutôt sur des critères cliniques [91].
- la réalisation de L'IDR n'est pas indiquée dans le cadre du suivi du caractère évolutif des images radiologiques [78].
- une radiographie pulmonaire est recommandée en fin de traitement et 2 ans après le début de la maladie tuberculeuse [78].

7. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS : LES PRINCIPAUX GERMES EN CAUSE DANS LES PLEURESIES INFECTIEUSES DE L'ENFANT

Les pleurésies infectieuses représentent la première cause d'épanchement pleural chez l'enfant (50 à 60 % des cas) [98]. Elles constituent le premier diagnostic à évoquer devant un épanchement pleural aigu associé à un tableau infectieux.

a) Germes les plus fréquents

o Les 3 germes les plus souvent retrouvés sont :

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae* de type b.

Les données de la littérature concernant la fréquence de ces 3 germes dans les pleurésies de l'enfant sont regroupées dans le tableau 1. On constate, ainsi, une diminution de la fréquence de *Staphylococcus aureus* depuis plusieurs années. De la même façon, la fréquence de *Haemophilus influenzae* de type b a chuté depuis la généralisation du vaccin contre ce pathogène (1987). Avec la mise récente sur le marché du vaccin conjugué anti-pneumococcique (PREVENAR®), une diminution de l'incidence de ce germe est attendue.

o Les virus pouvant être responsables d'une pleurésie sont principalement :

- Adénovirus
- Herpès virus
- Epstein Barr virus
- Entérovirus
- virus respiratoire syncytial

La pleurésie virale constitue, néanmoins, un diagnostic d'élimination, souvent retardé car difficile à établir, parfois conforté par la positivité des sérologies virales. Sa fréquence est ainsi probablement sous estimée.

- o La pleurésie à *Mycoplasma pneumoniae*

Celle-ci peut être accompagnée de signes cliniques extra-pulmonaires tels que des signes cutanés ou articulaires pouvant orienter vers ce diagnostic. La recherche de *Mycoplasma pneumoniae* par PCR dans le liquide pleural peut permettre de confirmer le diagnostic. Une pleurésie est retrouvée dans 20 % des cas de pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* [37].

- b) Cas particuliers

Certains germes, moins fréquents, peuvent être responsables de pleurésie mais dans des contextes particuliers :

- o les bacilles gram- : associés à une pathologie abdominale ou en période post-opératoire d'une chirurgie abdominale
- o les autres cocci gram + : associés à une cause locale à type de corps étranger, dilatation des bronches, mucoviscidose ou malformation pulmonaire
- o les anaérobies : en cas d'encéphalopathie, troubles de la déglutition, amygdalectomie ou noyade
- o les champignons (*Aspergillus*- *Cryptococcus*) : en cas de déficit immunitaire

- c) Pleurésie sans germe retrouvé

L'administration de plus en plus précoce d'antibiotiques à large spectre est responsable de l'augmentation de la fréquence des pleurésies « décapitées », sans germe retrouvé. Les études récentes font état de l'absence de germe mis en évidence dans 50 à 80 % des cas [38].

Tableau 1. Evolution de l'incidence des germes responsables de pleurésies infectieuses chez l'enfant entre 1973 et 2000.

		Freij 1984 [99]	Alkrinawi 1996[100]	Doski 2000 [101]
Années de l'étude		1973-1982	1987-1993	1992-1998
Staphylococcus aureus		29 %	22 %	8 %
Haemophilus influenzae		18 %	34 %	1 %
Streptococcus pneumoniae		22 %	6 %	32 %
Autres germes	Bacilles gram -		15 %	
	Cocci gram +		13 %	
Virus			13 %	
Mycoplasma pneumoniae			3 %	
Anaérobies			3 %	
Champignons			3 %	
Tuberculose			3 %	
Aucun germe		24 %	41 %	46 %

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE EN FONCTION DE L'ASPECT MACROSCOPIQUE DU LIQUIDE PLEURAL

- devant un liquide purulent :
 - bactériennes +++
(*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b*, *Staphylococcus aureus*)

- devant un liquide pleural séro-fibrineux :
 - bactériennes (débutante ou décapitée par une antibiothérapie)
 - virales
 - tuberculeuses
 - à *Mycoplasma pneumoniae*.

OBSERVATIONS

ESTELLE

Estelle est née le 25 novembre 1991. Il s'agit d'un 2^{ème} enfant. Ses parents sont d'origine caucasienne, de situation socio-économique non défavorisée.

➤ Antécédents et statut vaccinal

Pas d'antécédents personnels particuliers en dehors d'une adénoïdectomie en 1997.
Sur le plan vaccinal, deux injections de MONOVAX® ont été réalisées.

➤ Histoire de la maladie

Le 13/04/03 : apparition d'une symptomatologie évocatrice de rhinopharyngite (fièvre et encombrement nasal) avec traitement par céfaclor (Alfatil®) à partir du 14/04/03.

Le 16/04/03 : majoration de l'hyperthermie à 40.3°C associée à une douleur basithoracique gauche pour lesquelles Estelle a été amenée par ses parents aux urgences pédiatriques.

L'état général était conservé. Le poids était de 31 kg. L'examen clinique retrouvait une diminution du murmure vésiculaire associée à une matité en base gauche sans dyspnée ni signes de lutte respiratoire. La saturation était de 99%. Le reste de l'examen était normal sans hépato-splénomégalie ni adénopathies.

La radiographie pulmonaire retrouvait un foyer pulmonaire de la base gauche associée à un épanchement pleural gauche modéré.



Le bilan biologique mettait en évidence un syndrome inflammatoire avec une CRP à 108.6 mg/l associé à une leucocytose normale à 5850 globules blancs/mm³ dont 80.5 % de polynucléaires neutrophiles.

Devant ce tableau de pleuro-pneumopathie gauche, Estelle a été hospitalisée dans le service de pédiatrie où une bi-antibiothérapie par voie intraveineuse associant Rocéphine® et Fosfomycine® a été débutée.

Evolution dans le service :

L'évolution initiale a été marquée par la persistance de l'hyperthermie entre 39 et 40°C avec altération de l'état général associée à l'apparition d'une dyspnée oxygénéodépendante et à une majoration des douleurs basi-thoraciques gauches. L'auscultation était identique avec une disparition du murmure vésiculaire gauche.

La radiographie pulmonaire de contrôle a confirmé la majoration de l'épanchement pleural gauche conduisant à une indication de drainage pleural chirurgical devant la mauvaise tolérance clinique.

Un drainage pleural a été réalisé du 19 au 21/04/03. Le liquide pleural était clair. L'analyse chimique du liquide n'a pas été réalisée. Les prélèvements bactériologiques se sont révélés stériles.

L'évolution a alors été marquée par une amélioration franche de la dyspnée avec possibilité de sevrage rapide en oxygène. Néanmoins, devant la persistance d'une hyperthermie entre 39 et 40 °C et la majoration du syndrome inflammatoire au contrôle biologique (CRP à 179 mg/l), le traitement antibiotique a été complété par du Zéclar® par voie orale (2 g /jour). Le bilan étiologique a, par ailleurs, été complété par la recherche d'agglutinines froides et la réalisation d'une sérologie *Mycoplasma pneumoniae* qui se sont révélées négatives.

Au cours d'un nouvel interrogatoire, il s'est avéré qu'Estelle avait été en contact, au cours d'une réunion de famille, en janvier 2003, avec un cousin germain du côté paternel, alors âgé de 23 ans, qui présentait une tuberculose pulmonaire bacillifère. Une IDR (10UI de tuberculine) a donc été réalisée le 22/04 qui était non significative, à 10 mm de diamètre. Par ailleurs, des recherches de Bacille de Koch dans les tubages gastriques ainsi que dans le

prélèvement de liquide pleural ont alors été réalisées. Ceux ci se sont révélés négatifs à l'examen direct.

L'évolution clinique sous triple antibiothérapie s'est avérée lentement favorable avec une diminution progressive de l'hyperthermie (seulement 1 pic fébrile par jour) et une nette amélioration de l'état général. Sur le plan paraclinique, il persistait un syndrome inflammatoire important avec une CRP à 140 mg/l et la radiographie pulmonaire montrait la persistance d'un épanchement pleural abondant. Devant l'amélioration clinique, le retour à domicile a été possible le 28/04/03 après 12 jours de traitement antibiotique par voie intraveineuse. Le traitement de sortie comportait Clamoxyl® 3g/jour et Zéclar® 2g/jour.

➤ **Diagnostic et traitement**

Le 07/05/04 : mise en évidence de bacilles acido-alcool-résistants dans les cultures de liquide pleural avec identification par PCR de *Mycobacterium tuberculosis* multisensible aux anti-tuberculeux habituels.

Estelle a alors été revue en consultation. On notait une amélioration spontanée de l'état clinique avec un bon état général, une reprise de l'appétit et seulement un fébricule à 38°C 1 fois par jour. On retrouvait à l'interrogatoire la notion de sueurs nocturnes. Aucune douleur thoracique n'avait été observée. Le bilan biologique retrouvait une nette diminution du syndrome inflammatoire puisque la CRP de contrôle était de 25.5 mg/l associée à une leucocytose de 4370/mm dont 48% de polynucléaires neutrophiles. La radiographie pulmonaire montrait un épaississement pleural gauche avec un comblement du cul de sac pleural gauche.

Un traitement antituberculeux par Rifater® 3 comprimés/jour a été instauré pendant 2 mois avec un relais par puis Rifinah® pendant 4 mois.

➤ **Evolution**

Le dépistage familial a permis de mettre en évidence une IDR phlycténulaire chez la mère avec une radiographie pulmonaire normale et donc sans indication de traitement. Il s'est avéré négatif pour les autres membres de la famille.

Le 03/06/03 : Estelle a été revue en consultation. Elle était en bon état général avec une prise de poids (+1.7 kg) depuis la consultation précédente. On ne retrouvait pas de symptomatologie fonctionnelle respiratoire hormis l'existence d'une douleur thoracique modérée à l'effort. L'auscultation pulmonaire était symétrique. La radiographie pulmonaire retrouvait un épaississement pleural gauche persistant. L'observance ainsi que la tolérance clinique et biologique du traitement étaient excellentes.

Le 08/07/03 : le traitement d'Estelle a été modifié avec un relais par Rimifon® 150 mg/jour et Rifadine® 300mg/jour à poursuivre jusqu'au 8/11/3.

Le 25/09/03 : Estelle a été revue en consultation. L'examen clinique était strictement normal. On notait une bonne croissance staturo-pondérale (+3 kg et +1.5 cm) depuis la dernière consultation. La radiographie pulmonaire était nettement améliorée avec seulement un comblement modéré cul de sac pleural gauche. Des EFR ont été réalisées qui se sont révélées normales.

VICTOR

Victor est né le 22 mai 1987. Il s'agit du 1er enfant d'une fratrie de trois. Ses parents sont d'origine caucasienne, de situation socio-économique non défavorisée.

➤ Antécédents et statut vaccinal

On retrouve dans les antécédents familiaux une tuberculose pulmonaire bacillifère chez sa mère en 1990 (Victor était alors âgé de 3 ans) avec mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis* multisensible à l'antibiogramme.

Pas d'antécédents personnels particuliers. Sur le plan vaccinal, deux injections de MONOVAX® ont été réalisées. Les monotests étaient faiblement positifs et une IDR a été réalisée, mesurée à 10 mm.

➤ Histoire de la maladie

Le 14/06/01 : Victor a présentait une toux et une asthénie d'intensités croissantes associées à une hyperthermie à 39°C, sans douleur ni dyspnée associée.

Devant la persistance des symptômes, une radiographie pulmonaire a été réalisée le 19/06/01, qui mettait en évidence un épanchement pleural droit de moyenne abondance, sans atteinte parenchymateuse associée.



Victor a alors été admis aux urgences pédiatriques. L'état général était bon. L'auscultation pulmonaire retrouvait une diminution du murmure vésiculaire à droite associée à une matité. La saturation était normale. Le reste de l'examen clinique était strictement normal.

Le bilan biologique mettait en évidence une NFS normale (7750 globules blancs/mm³ dont 65.7% de polynucléaires neutrophiles) et une CRP modérément augmentée à 26.4 mg/l.

Des sérologies *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydiae pneumoniae* ont été réalisées qui se sont révélées négatives.

Par ailleurs, une ponction pleurale, à visée bactériologique et évacuatrice, a été réalisée mettant en évidence un liquide sérofibrineux dont l'analyse a montré qu'il s'agissait d'un exsudat (50 g/l de protéines) avec une cellularité à prédominance lymphocytaire. Les cultures à visée bactériologique se sont révélés stériles ainsi que la recherche de *Mycoplasma pneumoniae* dans le liquide pleural.

Un traitement associant Clamoxyl® et Zéclar® par voie orale a alors été mis en place pour une durée de 10 jours. L'évolution clinique a été secondairement favorable avec une disparition de la fièvre et de la toux en 5 jours, associée à une diminution de l'asthénie.

Le 30/08/01 : Un contrôle radiologique systématique a été réalisé (deux mois plus tard), montrant un discret épaississement pleural sans récurrence de l'épanchement. L'état général restait conservé. L'examen clinique était normal.

➤ Diagnostic et traitement

Le 18/09/01 : Victor a présenté, à nouveau, une symptomatologie clinique bruyante avec une récurrence de la fièvre à 39°C, une asthénie importante et l'existence de sueurs nocturnes.

Le 21/09/01 : Victor a alors été vu en consultation. L'examen clinique retrouvait, à nouveau, une diminution du murmure vésiculaire à droite associée à une matité.

Le bilan biologique montrait une leucocytose normale (7270 globules blancs/mm³ dont 64% de polynucléaires neutrophiles) avec une CRP à 66.1 mg/l. La radiographie pulmonaire montrait une récurrence d'un épanchement pleural droit de moyenne abondance.

Une nouvelle ponction pleurale, à visée évacuatrice (500ml) et diagnostique, a été réalisée le 26/09/01 retrouvant un liquide foncé, un peu orangé dont l'analyse a montré qu'il s'agissait d'un exsudat (51 g/l de protéines) avec une cellularité à prédominance lymphocytaire. Une recherche de BK a été effectuée à partir des prélèvements de liquide pleural. La radiographie pulmonaire de contrôle (après évacuation du liquide) a mis en évidence la persistance d'une épaisse pachypleurite notamment en base droite.

Devant la récurrence d'un épanchement pleural albumino-lymphocytaire, évocateur de tuberculose, il a alors été décidé de réaliser des biopsies pleurales dont l'analyse anatomo-pathologique a mis en évidence d'importantes lésions inflammatoires associées à des granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires permettant de poser le diagnostic de pleurésie tuberculeuse.

L'IDR était identique, à 10 mm de diamètre.

Le traitement antituberculeux par Rifater® (6 comprimés /jour) a alors été débuté; celui ci étant à poursuivre pendant 2 mois avec un relais par Rifinah® (2 comprimés /jour) pendant 4 mois.

L'examen direct et les cultures, à la recherche de BK, réalisées à partir des tubages gastriques et dans le liquide pleural étaient négatifs. Les cultures de liquide pleural ont permis la mise en évidence en 21 jours de bacilles acido-alcool-résistants avec identification par PCR de *Mycobacterium tuberculosis* (sensible à l'Ethambutol®, l'Isoniazide et la Rifampicine et résistant à la Streptomycine). Il s'agissait donc d'une souche de *Mycobacterium tuberculosis* différente de celle mise en évidence chez sa mère.

➤ Evolution

Le 08/03/02 : Victor a été revu en consultation. Il était en parfait état général. Aucune symptomatologie fonctionnelle respiratoire n'était retrouvée, même en cas d'effort. L'auscultation pulmonaire était claire et symétrique. La tolérance, à la fois clinique et biologique, du traitement était excellente.

La radiographie pulmonaire a montré la quasi-disparition de la pachypleurite précédemment constatée avec, cependant, un discret épaissement pleural au niveau de l'apex droit sur le cliché de face et en postérieur en base droite sur le cliché de profil.

SAMMY

Sammy est né le 25 février 1990. Il s'agit d'un enfant originaire du Cameroun, arrivé en France en 1998 et vivant, depuis, en tant qu'interné au centre de formation du Football Club Nantes Atlantique.

➤ **Antécédents et statut vaccinal**

Pas d'antécédents médico-chirurgicaux particuliers. Sur le plan vaccinal, une injection de MONOVAX® aurait été réalisée, selon sa mère, alors qu'il était au Cameroun (pas de carnet de santé).

➤ **Histoire de la maladie**

Début décembre 2003 : apparition progressive d'une asthénie associée à des douleurs à type de brûlures localisées au niveau des 2 pieds avec arrêt de toute activité sportive, pour lesquels un traitement symptomatique (kinésithérapie et supplémentation en magnésium et vitamine C) lui a été administré.

Le 02/01/04 : Sammy est adressé aux urgences pédiatriques par son médecin traitant pour altération de l'état général associée à une fièvre évoluant depuis 15 jours (à 40°C lors de la consultation), des sueurs nocturnes, un syndrome polyuro-polydipsique et, à l'examen clinique, une disparition du murmure vésiculaire au niveau de l'hémichamp pulmonaire droit.

L'examen initial aux urgences a retrouvé un enfant présentant une asthénie importante et un amaigrissement (- 8 kg en 3 mois) associé à une anorexie. L'interrogatoire retrouvait la notion d'une polyurie principalement nocturne et évoluant depuis une quinzaine de jours. Sur le plan respiratoire, une disparition du murmure vésiculaire au niveau du champ pulmonaire droit ainsi qu'une matité ont été constatées, sans toux ni dyspnée associées. La saturation en oxygène en air ambiant était de 100 %. Sur le plan neurologique, Sammy décrivait des douleurs symétriques à type de brûlures et de dysesthésies, localisées au niveau des 2 pieds gênant la marche, avec une aggravation progressive depuis 1 mois. L'examen neurologique retrouvait une absence de réflexes ostéo-tendineux rotuliens et achilléens sans déficit moteur

objectivé. Au niveau sensitif, l'examen des sensibilités superficielle et profonde ne retrouvait pas d'anomalies objectives ainsi que l'examen de la sensibilité périnéale. La marche était possible mais il existait une fatigabilité importante. Le reste de l'examen clinique était sans particularité, en dehors d'adénopathies infra-centimétriques inguinales et axillaire droite.

La radiographie pulmonaire retrouvait un épanchement pleural droit de moyenne abondance.



Le bilan biologique mettait en évidence un syndrome inflammatoire avec une CRP à 57.1 mg/l et un fibrinogène à 7.1 g/l associé à une leucopénie avec 3550 globules blancs/mm³ dont 40 % de lymphocytes. Le ionogramme sanguin était normal.

Devant ce tableau de pleuro-pneumopathie droite, Sammy a été hospitalisé dans le service de pédiatrie où une antibiothérapie, associant Rocéphine® et Fosfomycine® par voie intraveineuse, a été débutée.

➤ Diagnostic et traitement

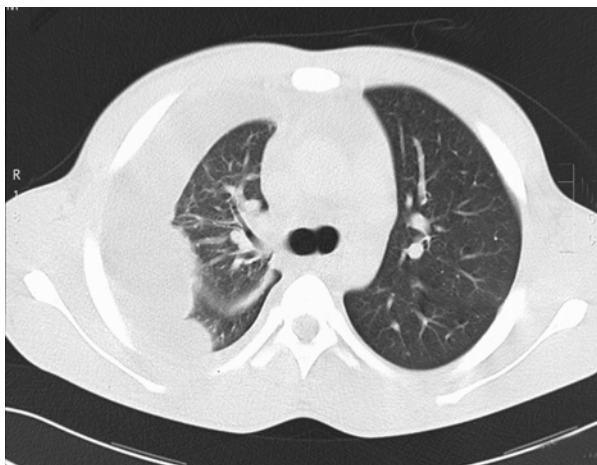
Sur le plan général, il persistait à J5 du traitement antibiotique par voie intraveineuse, une hyperthermie avec des pics pluri-quotidiens à 39-40°C accompagnés de frissons ainsi qu'une asthénie se majorant. Il persistait au niveau biologique un syndrome inflammatoire important avec une CRP à 110 mg/l.

Sur le plan pulmonaire, les radiographies pulmonaires de contrôle mettaient en évidence un épanchement pleural droit de moyenne abondance, stable, qui restait parfaitement toléré sur le plan clinique associé à un élargissement modéré du médiastin.

Une ponction pleurale à visée diagnostique et évacuatrice a été réalisée le 05/01/04 mettant en évidence un liquide sérofibrineux . L'examen direct était négatif et les cultures à visée bactériologiques se sont avérées stériles . L'analyse cytologique du liquide a mis en évidence une cellularité (1200 globules blancs/mm³) à prédominance de lymphocytes (73 %). L'analyse biochimique retrouvait un taux de protides à 51g/l, un taux de glucose à 2.9 mmol/l, un pH à 7.25 et des LDH élevées à 24.6 U/L.

Devant cet exsudat à prédominance lymphocytaire dont l'hypothèse étiologique principale était la tuberculose, une IDR a été réalisée qui s'est avérée positive avec un diamètre d'induration de 16mm. Par ailleurs, des recherches de BK dans les crachats et les tubages gastriques ont été réalisées qui se sont révélés négatives à l'examen direct.

Une TDM thoracique, réalisée le 07/01/04, a montré l'existence d'un épanchement pleural droit volumineux et cloisonné ainsi que l'existence d'adénopathies médiastinales non spécifiques.



Les sérologies des virus Hépatite A, B et C ainsi que du VIH ont été réalisées et se sont révélées négatives. Par ailleurs, les sérologies *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydiae pneumoniae* et Epstein-Barr virus étaient négatives. De même, les recherches d'antigènes urinaires de Légionnellose, de virus dans les sécrétions nasales et de Streptocoque A dans le prélèvement de gorge étaient négatives.

Le 09/01/04 : des biopsies pleurales ont été réalisées mettant en évidence un liquide pleural hémorragique avec une importante réaction inflammatoire de type lymphocytaire. L'examen macroscopique retrouvait un aspect blanchâtre et très épaissi de la plèvre. L'examen anatomo-pathologique a montré d'importantes lésions inflammatoires granulomateuses avec granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires avec nécrose permettant de porter le diagnostic de tuberculose pleurale.

Le 10/01/04 : Début du traitement anti-tuberculeux par Rifater® (6 comprimés /jour) avec 48 heures plus tard, recours à un drainage pleural droit, devant l'importance de l'épanchement, ayant permis l'évacuation de 2.5 litres de liquide pleural séro-fibrineux.

Les cultures réalisées à partir des fragments de biopsies pleurales ont permis de mettre en évidence des bacilles acido-alcool-résistants en 14 jours avec identification de *Mycobacterium tuberculosis* par PCR.

Par ailleurs, la recherche de *Mycobactérium tuberculosis* par PCR dans le liquide pleural s'est révélée négative. Les cultures ont mis en évidence des bacilles acido-alcool-résistants en 13 jours avec identification secondaire de *Mycobacterium tuberculosis* par Sonde Gen Probe.

Les cultures réalisées à partir des crachats se sont révélées négatives pour 2 d'entre elles et positive en 40 jours pour l'une d'elle avec mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis*, témoignant d'une atteinte pulmonaire associée.

Les cultures effectuées à partir des tubages gastriques étaient stériles.

➤ Evolution

Sur le plan de l'état général : une nette régression de l'asthénie était notée à partir du 15^{ème} jour de traitement. Par contre, il persistait, à J20, une hyperthermie avec, cependant, une diminution franche de la fréquence des pics fébriles (un pic à 39°C toutes les 24 à 48 heures) associée à un syndrome inflammatoire important avec une CRP à 80 mg/l à J16.

Au niveau respiratoire, une TDM thoracique de contrôle a été réalisé le 26/01/04 retrouvant un épanchement pleural droit de moyenne abondance non cloisonné et la persistance d'adénopathies médiastinales. La tolérance clinique de cet épanchement était toujours excellente.

Sur le plan neurologique : l'évolution a été marquée par l'accentuation de l'intensité des douleurs gênant la marche, qui reste possible mais difficile, avec inefficacité des traitements antalgiques (y compris morphiniques) et échec des traitements d'épreuve par Rivotril® puis Laroxyl®. Un électromyogramme a été réalisé, mettant en évidence une neuropathie axonale aiguë débutante prédominant sur les petites fibres. L'hypothèse étiologique principale était une carence vitaminique B1 et B6 secondaire à la dénutrition. Un traitement symptomatique par Neurontin® (1200mg/jour) a alors été débuté associé à une supplémentation vitaminique B1-B6.

La tolérance clinique du traitement était bonne. Sur le plan biologique, une discrète cytolysé hépatique a été notée dès le début du traitement avec un maximum à 3 fois la normale puis une normalisation spontanée n'ayant pas nécessité de modification thérapeutique.

Sammy a pu quitter le service le 29/01/04.

Le 04/02/04 : Sammy a été revu en consultation. L'examen clinique était inchangé. La radiographie pulmonaire montrait un épanchement pleural de moyenne abondance stable. Le bilan biologique retrouvait une CRP à 54 mg/l, une leucocytose et des transaminases normales. Le traitement associant Rifater®, Neurontin® et vitamines B1-B6 n'a pas été modifié.

Le 17/02/04 : Sammy a été revu en consultation devant la persistance de dysesthésies au niveau des 2 pieds avec réveils nocturnes secondaires. Son état général était bien amélioré avec une reprise de poids (+1kg depuis la dernière consultation). L'auscultation était

inchangée. Un contrôle de l'électromyogramme a été réalisé montrant une majoration de la neuropathie axonale par rapport à l'examen antérieur probablement aggravée par le traitement par Isoniazide. Le traitement antituberculeux a ainsi été modifié et remplacé par l'association de Myambutol® (1600 mg/jour), Pirilène® (2g/jour) et Rifadine® (900 mg /jour). Par ailleurs, la posologie de Neurontin® a été augmenté à 3600 mg/jour.

Le 05/03/04 : Sammy a été revu en consultation pneumo-pédiatrique. Son état général était satisfaisant. La prise de poids était de 3 kilos depuis la sortie d'hospitalisation. Sur le plan respiratoire, l'auscultation pulmonaire retrouvait une diminution du murmure vésiculaire au niveau de la base droite. La radiographie pulmonaire montrait une opacité de la base droite en rapport avec un épaississement pleural important. D'autre part, il existait une amélioration de la symptomatologie neurologique (avec marche et montée des escaliers possibles sans difficultés) depuis la modification thérapeutique. Le bilan biologique montrait une nette diminution du syndrome inflammatoire avec une CRP à 29 mg/l. Le bilan hépatique était normal.

Le 14/04/04 : Sammy a été revu en consultation neuro-pédiatrique. Il était en bon état général (+3 kg depuis la dernière consultation). Il présentait une dyspnée à l'effort qui, néanmoins s'atténuait progressivement. Il persistait des douleurs à type d'hyperesthésies des 2 pieds avec, néanmoins, une reprise possible d'une activité sportive modérée. La symptomatologie urinaire était elle aussi améliorée avec disparition des impériosités mictionnelles et des fuites urinaires mais persistance de mictions incomplètes. L'EMG de contrôle montrait une dénervation quasi-totale des pieds et forte au niveau des jambes et des mains. Une réinnervation débutante était, néanmoins, constatée aux mains et aux jambes. Le bilan biologique montrait une CRP à 33 mg/l avec une NFS et un bilan hépatique normaux. Le Pyrène® a été stoppé avec poursuite du Myambutol® et de la Rifadine® pour une durée de 4 mois.

Le 02 août 04 : Sammy a été revu en consultation pneumo-pédiatrique. Il restait en bon état général. L'examen clinique était normal. Il n'existe aucune symptomatologie fonctionnelle respiratoire, même à l'effort. Il persiste des douleurs au niveau des pieds même si celles-ci ont nettement diminuées. La radiographie pulmonaire mettait en évidence un épaississement pleural droit important séquellaire. Les EFR montraient un syndrome restrictif avec une capacité vitale et un VEMS à 60 % de la théorique.

CAROLINE

Caroline est née le 17 septembre 1995. Il s'agit d'une 3^{ème} enfant. Sa mère est d'origine caucasienne. Son père est d'origine malgache. Il a vécu ses 4 premières années à Madagascar puis à la Réunion jusqu'en 1989 puis en Métropole (avec notion de conditions de vie précaires lors de son arrivée) de 1989 à octobre 2001, date à laquelle il est retourné à la Réunion. Caroline vit avec sa mère, son frère et sa sœur en Métropole dans des conditions socio-économiques non défavorisées.

➤ Antécédents et statut vaccinal

Il s'agit d'une enfant trisomique 21, opérée à l'âge de 4 mois (janvier 1996) d'une communication inter ventriculaire avec malalignement septal avec existence d'une sténose pulmonaire infundibulaire peu serrée résiduelle sans retentissement clinique. Elle a été hospitalisée à plusieurs reprises en raison de malaises répétés en rapport avec une hypertonie vagale (après la réalisation d'explorations cardiologiques et neurologiques qui se sont révélées normales).

➤ Histoire de la maladie

En juin 2002, au cours d'une hospitalisation pour réalisation d'un holter ECG dans le cadre du bilan de malaises, la notion de pics fébriles « récurrents » (1 pic à 38-39 °C par semaine) existant depuis environ 2 mois, était signalée par la mère de Caroline avec, par ailleurs, mise en évidence fortuite d'un syndrome inflammatoire, avec une CRP à 136 mg/l. L'examen clinique était strictement normal et l'état général était excellent.

Le 12/07/02 : Caroline a été revue en consultation. L'examen clinique ainsi que l'état général étaient inchangés. Le bilan biologique confirmait l'existence d'un syndrome inflammatoire (CRP à 127 mg/l et VS à 42 mm à H1). La leucocytose était normale en dehors d'une lymphopénie relative à 911 /mm³. Le reste du bilan (ionogramme, transaminases) était normal.

Le 05/08/02 : Caroline a été revue en hospitalisation de jour pour réalisation d'examens complémentaires dans le cadre du bilan étiologique de cette fièvre récurrente. Il persistait un syndrome inflammatoire important (CRP à 116 mg/l avec une VS à 39 mm) avec une leucocytose normale à 8120/mm³ dont 18 % de lymphocytes. Le reste du bilan (ionogramme et bilan hépatique) était normal. L'échographie abdominale était normale en dehors d'adénopathies de taille modérée non spécifiques. L'échographie cardiaque était sans particularité. L'ECBU était stérile. La radiographie pulmonaire retrouvait un épanchement pleural gauche de moyenne abondance.



L'IDR à 10 unités était très positive, supérieure à 25 mm.

➤ Diagnostic et traitement

Au cours de la réalisation du bilan étiologique de cette fièvre prolongée, la mère de Caroline a alors fait part de la notion de tuberculose pulmonaire chez le père.

Après contact avec le médecin le prenant en charge à la Réunion, il s'est avéré que celui-ci présentait une altération de l'état général avec fièvre et toux depuis octobre 2001 et qu'une tuberculose pulmonaire cavitaire bacillifère avait été diagnostiquée, en mai 2002, avec identification de *Mycobacterium tuberculosis*, multi-sensible. Or, durant l'été 2001, les 3 enfants avaient vécu avec leur père durant quelques jours.

Une hospitalisation a donc été programmée le 18/08/02 pour bilan de cette pleurésie probablement tuberculeuse et mise en route du traitement.

L'examen à l'arrivée dans le service retrouvait un enfant en bon état général. Son poids était de 22.4 kg. Aucune symptomatologie fonctionnelle n'était retrouvée à l'interrogatoire (pas de toux, pas de douleur thoracique, pas d'asthénie, pas de dyspnée). La température était de 38.1 °C. L'examen clinique retrouvait une diminution du murmure vésiculaire gauche à l'auscultation pulmonaire avec une matité à la percussion au niveau de l'hémichamp pulmonaire gauche sans dyspnée associée. Le reste de l'examen clinique était normal en dehors d'un souffle cardiaque systolique connu.

La radiographie de contrôle montrait alors un épanchement pleural gauche abondant associé à une image de pneumopathie de condensation, occupant les 2/3 inférieurs du champ pulmonaire gauche.

Une TDM thoracique a été réalisée le 19/08/02 montrant un épanchement pleural gauche multi-cloisonné associé à une atteinte parenchymateuse lobaire inférieure gauche, plutôt antérieure, sans adénopathies médiastinales visualisées. Le champ pulmonaire droit était strictement normal.

Des tubages gastriques ont été réalisés dont l'examen direct était négatif. Plusieurs tentatives de ponction pleurale ont été réalisées ; la première sous Emla®, les suivantes sous anesthésie générale après repérage échographique. Cependant, celles-ci sont restées blanches, probablement en raison d'un liquide extrêmement épais et du caractère multi-cloisonné de l'épanchement. Seuls 0.5 millilitres ont pu être prélevés et envoyés en culture.

Une fibroscopie bronchique a donc été réalisée le 22/08/02 retrouvant un aspect de discrète compression extrinsèque et d'inflammation très modérée de la lobaire inférieure gauche associée à une très faible quantité de pus blanc. Un lavage broncho-alvéolaire a été effectué à la recherche de BK. L'examen direct était négatif.

Le traitement anti-tuberculeux a été débuté le 23/08/02 associant : Rimifon® (150mg/jour), Rifadine® (220 mg/jour) et Pirilène® (650 mg/jour).

Les cultures des tubages gastriques, dont l'examen direct était négatif, se sont révélées positives avec identification de *Mycobacterium tuberculosis* avec une sensibilité aux anti-tuberculeux habituels. Par contre, les cultures réalisées à partir du liquide pleural et du lavage bronchique sont restées stériles.

Le dépistage du frère et de la sœur, ayant eux aussi eu un contact tuberculeux par leur père, a retrouvé un examen clinique normal pour chacun d'entre eux, des radiographies pulmonaires normales et des IDR respectivement, à 12 mm chez le frère correctement vacciné avec un contrôle tuberculinique à 12 mm l'année précédente et chez la sœur, vaccinée aussi, une IDR à 12-15 mm sans contrôle tuberculinique antérieur. Ainsi, aucune exploration complémentaire et aucun traitement n'étaient indiqués.

➤ **Evolution**

Le 29/08/02 : Caroline a été revue en consultation. Elle était en bon état général et pesait 22.6 kg pour 113 cm. L'auscultation pulmonaire retrouvait de discrets râles en base gauche. Le reste de l'examen clinique était normal. Le bilan biologique montrait une NFS, un ionogramme plasmatique et des transaminases normaux ainsi qu'une CRP en cours de diminution à 42 mg/l. Une corticothérapie a été débutée ce jour (1.5mg/kg/jour).

Le 12/09/02 : Caroline a été revue en consultation. Elle était toujours en bon état général. Depuis le début de la corticothérapie, elle avait pris 1 kg en rapport avec un appétit augmenté. L'examen clinique était inchangé. Le bilan biologique (NFS, ionogramme, transaminases) était normal, de même que la CRP qui s'était normalisée. La radiographie pulmonaire montrait la persistance d'un épaissement pleural avec une amélioration de l'aération pulmonaire au niveau de la base gauche.

Caroline a été revue en consultation les 27/09/02, 11/10/02 et 25/10/02. Elle restait en forme avec un examen clinique normal. On notait la persistance d'une hyperphagie avec prise de poids importante (+3 kg en 2 mois) malgré des mesures diététiques. Le traitement anti-tuberculeux était poursuivi avec une bonne tolérance clinique et biologique. La corticothérapie était décroissante depuis le 27/09/02.

Le 25/10/02 : l'examen clinique était normal. La radiographie pulmonaire de contrôle était inchangée avec persistance de la « coque pleurale » gauche associée à une aération pulmonaire normale. Poursuite du traitement anti-tuberculeux et de la décroissance de la corticothérapie.

Le 08/11/02 : Pas de changement au niveau clinique. Le poids était stable (26 kg). Le bilan biologique restait normal. Le Pirilène® et les corticoïdes ont été stoppés. La corticothérapie a donc été administrée pendant 2mois. Le traitement antituberculeux poursuivi est : Rimifon® (150 mg/jour) et Rifadine® (240 mg/jour) pendant 6 mois.

Le 06/12/02 : L'examen était inchangé. La radiographie pulmonaire retrouvait les images de séquelles pleurales identiques.

Février 2003 : Réalisation d'une TDM thoracique qui montrait une nette régression de l'aspect de « coque pleurale » alors que les différentes radiographies de contrôle successives ne montraient pas de modification des images.

Le 16/05/03 : Caroline a été revue en consultation. L'examen clinique était inchangée avec une discrète asymétrie à l'auscultation pulmonaire. Le bilan biologique restait strictement normal. Le traitement restait à poursuivre jusqu'à fin août soit une durée totale de traitement de 1 an.

TABLEAU RECAPITULATIF DES QUATRE OBSERVATIONS

		ESTELLE	VICTOR	SAMMY	CAROLINE
Epidémiologie	Age au moment des symptômes initiaux	11 ans 6 mois	14 ans 1 mois	13 ans 10 mois	6 ans 7 mois
	BCG	OUI	OUI	?	NON
	Facteurs de risque	aucun	aucun	Né au Cameroun	T21
	Notion de contagé	OUI	Ancien (11 ans)	inconnu	OUI
	Délai contagé / maladie	3 mois			8 mois

Clinique	Etat général		conservé	conservé	altéré	conservé
	Symptômes initiaux		- fièvre - douleur thoracique	- fièvre - toux - asthénie	- fièvre	- fièvre récurrente
	Examen clinique initial	Dyspnée	NON	NON	NON	NON
		Oxygéno-dépendance	NON	NON	NON	NON
	Signes associés				- douleurs pieds / jambes => neuropathie axonale aiguë (dénutrition)	

Biologie	Syndrome inflammatoire initial	Délai / début de la fièvre	4 jours	6 jours	15 jours	30 jours
		GB	5850 /mm ³	7750 /mm ³	3550 /mm ³	8120 /mm ³
		lymphocytes	1170 /mm ³	2659 /mm ³	1420 /mm ³	911 /mm ³
		CRP	108.6 mg/l	26.4 mg/l	57.1 mg/l	136 mg/l

RP	Localisation de la pleurésie	Gauche	Droite	Droite	Gauche
	Abondance initiale de l'épanchement	Minime	Moyenne	Moyenne	Moyenne
	Atteinte parenchymateuse associée	OUI	NON	OUI	OUI
	Elargissement du médiastin	NON	NON	OUI	NON

		ESTELLE	VICTOR	SAMMY	CAROLINE
IDR		10 mm	10 mm	16 mm	25 mm
BK tubages gastriques	Examen direct	-	-	-	-
	Cultures	-	-	-	+ <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
BK crachats		NON	NON	OUI	NON
	Examen direct			-	
	Cultures			+ (40 jours) <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
Liquide pleural	Aspect	Sérofibrineux	Sérofibrineux	Sérofibrineux	Purulent
	Type	?	exsudat	exsudat	Non fait
	Cytologie	?	lymphocytaire	lymphocytaire	Non fait
	Examen direct	-	-	-	-
	Cultures	+ (jours)	+ (21 jours)	+ (13 jours)	-
	PCR	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	-	
	Sonde Gen Probe (ARN)			<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
Fibroscopie bronchique		NON	NON	NON	OUI
	Résultat				- Discrète compression extrinsèque de la lobaire inférieure gauche - Inflammation lobaire inférieure gauche avec pus
Lavage broncho- alvéolaire	Examen direct				-
	Culture				-
Biopsies pleurales		NON	OUI	OUI	NON
	Anapath		+	+	
	Examen direct		?	+	
	Cultures		?	+ (14 jours)	
	PCR		?	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	

		ESTELLE	VICTOR	SAMMY	CAROLINE
Délai 1ers symptômes / traitement		19 jours	104 jours	30 jours	115 jours
Traitement anti-tuberculeux	Durée	6 mois	6 mois	6 mois	1 an
	Tolérance	bonne	bonne	Aggravation neuropathie par l'isoniazide : remplacé par Myambutol®	bonne
Corticothérapie		NON	NON	NON	OUI (2 mois)
Ponction évacuatrice			500 ml		Echec (0.5ml)
Drainage pleural		1.5 litres		2.5 litres	

Evolution	Délai après le début du traitement	4 mois 1/2	5 mois 1/2	7 mois	9 mois
	Respiratoire	Pas de symptômes Examen normal	Pas de symptômes Examen normal	Pas de symptômes Examen normal	Pas de symptômes Examen normal
	Signes associés			- Neuropathie axonale grave avec dénervation totale des pieds et forte des jambes et des mains - Récupération progressive	
	RP	Comblement modéré cul de sac pleural gauche	Discret épaissement pleural apex et base droite	Epaississement pleural droit important prédominant à la base	- Aération pulmonaire normale - Aspect de « coque pleurale » gauche

DISCUSSION

1. Causes du retard au diagnostic dans nos 4 observations

A. La pleurésie tuberculeuse en France : une pathologie rare

- Comme nous l'avons vu précédemment, la tuberculose chez l'enfant représente 5.5 % des cas déclarés en France, avec une incidence, en 2000, de 2.3 cas pour 100 000 enfants dans la population âgée de 5 à 14 ans [10]. Parmi ces enfants ayant une tuberculose déclarée, une pleurésie tuberculeuse est retrouvée dans 2 à 5 % des cas [2], ce qui en fait une pathologie pédiatrique extrêmement rare à laquelle les services de pédiatrie sont peu souvent confrontés.
- Concernant les facteurs de risque de tuberculose dans nos 4 observations :
 - 1) Comme facteur de risque épidémiologique, on retrouve l'origine camerounaise chez Sammy et la trisomie 21 chez Caroline. Tous vivent dans des conditions socio-économiques non défavorisées.
 - 2) Par contre, une notion de contagé a pu être établie avec certitude chez 2 d'entre eux :
 - Chez Estelle, un contagé bref de quelques heures, survenu 3 mois avant les premiers symptômes, avec un cousin éloigné qui présentait une tuberculose pulmonaire bacillifère.
 - Chez Caroline, un contagé durant quelques jours avec son père, survenu 8 mois avant l'apparition des premiers signes, chez qui avait été diagnostiqué secondairement une tuberculose bacillifère.

Néanmoins, ces notions de contagé n'ont été révélées ou recherchées à l'interrogatoire que tardivement dans ces 2 cas ne contribuant pas à un diagnostic précoce de pleurésie tuberculeuse.

- Chez Victor, on retrouve la notion d'un contage ancien (alors qu'il avait 3 ans) avec sa mère. Néanmoins, on ne peut attribuer, avec certitude, la pleurésie tuberculeuse qu'il a présenté à celui-ci ; d'autant plus que la souche de *Mycobacterium tuberculosis*, isolée dans son cas, avait un antibiogramme différent de celui observé chez sa mère.
 - Aucune notion de contage ni d'identification d'un éventuel contaminateur n'a pu être mise en évidence chez Sammy.
- 3) Deux d'entre eux (Victor et Estelle) avaient été vaccinés par le BCG de manière certaine et un d'entre eux (Sammy) aurait été vacciné selon sa mère mais sans confirmation possible (pas de carnet de santé). Caroline, quand à elle, n'avait pas été vaccinée.
- 4) Concernant la trisomie 21 présentée par Caroline, on sait que la trisomie 21 entraîne une état d'immunodépression constituant un facteur de risque d'évolution vers la tuberculose-maladie sans augmenter le risque d'infection lui-même [26].

B. Dans 3 cas : un diagnostic erroné de pleurésie bactérienne classique

1) Des arguments épidémiologiques

- La pleurésie bactérienne, le plus souvent purulente, est, par argument de fréquence, le premier diagnostic à évoquer devant un enfant présentant un tableau infectieux associé à un épanchement pleural.

- De plus, l'incidence de celle-ci est en nette augmentation, depuis quelques années, dans notre CHU puisqu'elle a plus que doublé entre 2000 (12 cas) et 2003 (26 cas), sans que cette recrudescence ne soit expliquée, en dehors de l'hypothèse d'une utilisation abusive d'AINS qui favoriserait la survenue de cette pathologie.
- Cette tendance est, par ailleurs, constatée dans de nombreux services de pédiatrie français avec un taux multiplié par 2 voire 3 au cours des 5 dernières années. Aux USA, l'incidence de la pleurésie purulente chez l'enfant a été multipliée par 5 entre 1993 et 1999 [102].

2) Une clinique évocatrice

- Parmi nos 4 observations, 3 enfants ont présenté une symptomatologie bruyante orientant vers ce diagnostic :
 - ✓ Estelle : rhinite fébrile avec, 72 heures plus tard, fièvre $> 40^{\circ}\text{C}$ associée à des douleurs thoraciques ; sans dyspnée ni altération de l'état général
 - ✓ Victor : fièvre d'apparition brutale à 39°C avec asthénie et toux ; sans douleur ni dyspnée ni altération de l'état général
 - ✓ Sammy : fièvre $> 40^{\circ}\text{C}$ accompagnée de frissons sans symptomatologie respiratoire dans un contexte d'altération de l'état général avec asthénie / anorexie / amaigrissement d'évolution progressive depuis 3 semaines et existence de douleurs à type de dysesthésies au niveau des pieds, en rapport avec une neuropathie secondaire à la dénutrition.

3) Des critères biologiques

- Le bilan biologique, chez ces 3 enfants, était composé de :

➤ NFS :

- Une absence d'hyperleucocytose.
- Une leuco-lymphopénie (3550 GB/mm³ et 1420 lymphocytes/mm³) chez Sammy ; une lymphopénie sans leucopénie (5850 GB/mm³ et 1170 lymphocytes /mm³) chez Estelle et une Numération Formule Sanguine normale chez Victor (7750 GB /mm³ et 2659 lymphocytes / mm³).

➤ CRP :

- celle-ci s'est avérée variable selon les enfants avec, dans l'ensemble, un syndrome inflammatoire modéré.
- les dosages variaient de 26.4 mg/l chez Victor (au 6^{ème} jour de fièvre), 57.1 mg/l chez Sammy (au 15^{ème} jour de fièvre) et 108.6 mg/l chez Estelle (au 4^{ème} jour de fièvre).

4) Un traitement inadapté

- Ainsi, devant l'argument de fréquence, les données cliniques et biologiques et l'épidémiologie actuelle de la pleurésie bactérienne dans notre CHU, une bi-antibiothérapie a été instaurée chez ces 3 patients (Rocéphine® et Fosfomycine® par voie intraveineuse chez Sammy et Estelle avec adjonction d'un traitement par macrolides (Rovamycine®) chez Sammy pendant 5 jours ; Clamoxyl® et Zéclar® par voie orale chez Victor).
- Parmi ces 3 patients, 2 ont présenté une amélioration spontanément favorable sous traitement antibiotique avec une disparition de la fièvre et de la symptomatologie respiratoire. Par ailleurs, la résolution de l'épanchement (après un drainage pleural, devant la mauvaise tolérance de l'épanchement, chez Estelle et une ponction évacuatrice chez Victor) n'a pas été suivi d'une récurrence de celui-ci.

Bien que cette évolution spontanée soit pourtant largement décrite dans la pleurésie tuberculeuse puisqu'elle concerne plus de 90 % des cas [3], elle a largement contribué

au retard au diagnostic, faisant évoquer une évolution favorable et logique de pleurésies bactériennes sous antibiothérapie.

5) Retard à l'analyse du liquide pleural et à la recherche de BK

- La ponction pleurale et l'analyse du liquide pleural sont nécessaires devant tout épanchement pleural chez l'enfant. Parmi les 3 observations décrites, cette attitude pratique n'a pas été appliquée puisque :
 - Estelle a bénéficié d'une ponction pleurale à J3 du début de sa prise en charge sans analyse cyto-biochimique effectuée du liquide pleural qui était d'aspect séro-fibrineux, avec uniquement un examen bactériologique standard. Ce n'est qu'à J6 que la recherche de BK a été réalisée dans le liquide pleural devant la persistance de la fièvre, la majoration du syndrome inflammatoire et la notion nouvelle du contag.
 - Victor a bénéficié d'une ponction pleurale à visée diagnostique (avec seulement un examen bactériologique standard du liquide séro-fibrineux et une recherche de *Mycoplasma pneumoniae*) et évacuatrice à J1. Après une résolution spontanée, ce n'est que 3 mois plus tard, au moment de la récurrence de la pleurésie, que la recherche de BK a été faite.
 - La ponction pleurale chez Sammy a été réalisée à J3 devant la majoration de la fièvre et du syndrome inflammatoire avec analyse cyto-biochimique et recherche de BK.
- Lorsqu'on connaît le délai avant la positivité des recherches de BK dans le liquide pleural, il paraît évident que tout retard à la réalisation de la ponction pleurale majore le retard au diagnostic de pleurésie tuberculeuse et donc à la mise sous traitement anti-tuberculeux.

- Différentes explications peuvent être apportées devant ce constat. Tout d'abord la réalisation d'une ponction pleurale reste difficile chez l'enfant car elle est peu fréquente en pratique courante et est souvent mal tolérée par l'enfant. Enfin, c'est l'argument de fréquence des pleurésies bactériennes classiques qui a orienté les cliniciens vers un diagnostic erroné.

C. Dans 1 cas : une présentation trompeuse

- Dans le cas de Caroline, la présentation clinique était différente avec une fièvre récurrente (en moyenne, un pic fébrile à 39°C par semaine) avec existence d'un syndrome inflammatoire avec des dosages de CRP entre 116 et 136 mg/l sur les différents bilans biologiques, sans hyperleucocytose. L'état général était conservé et l'examen clinique strictement normal initialement.

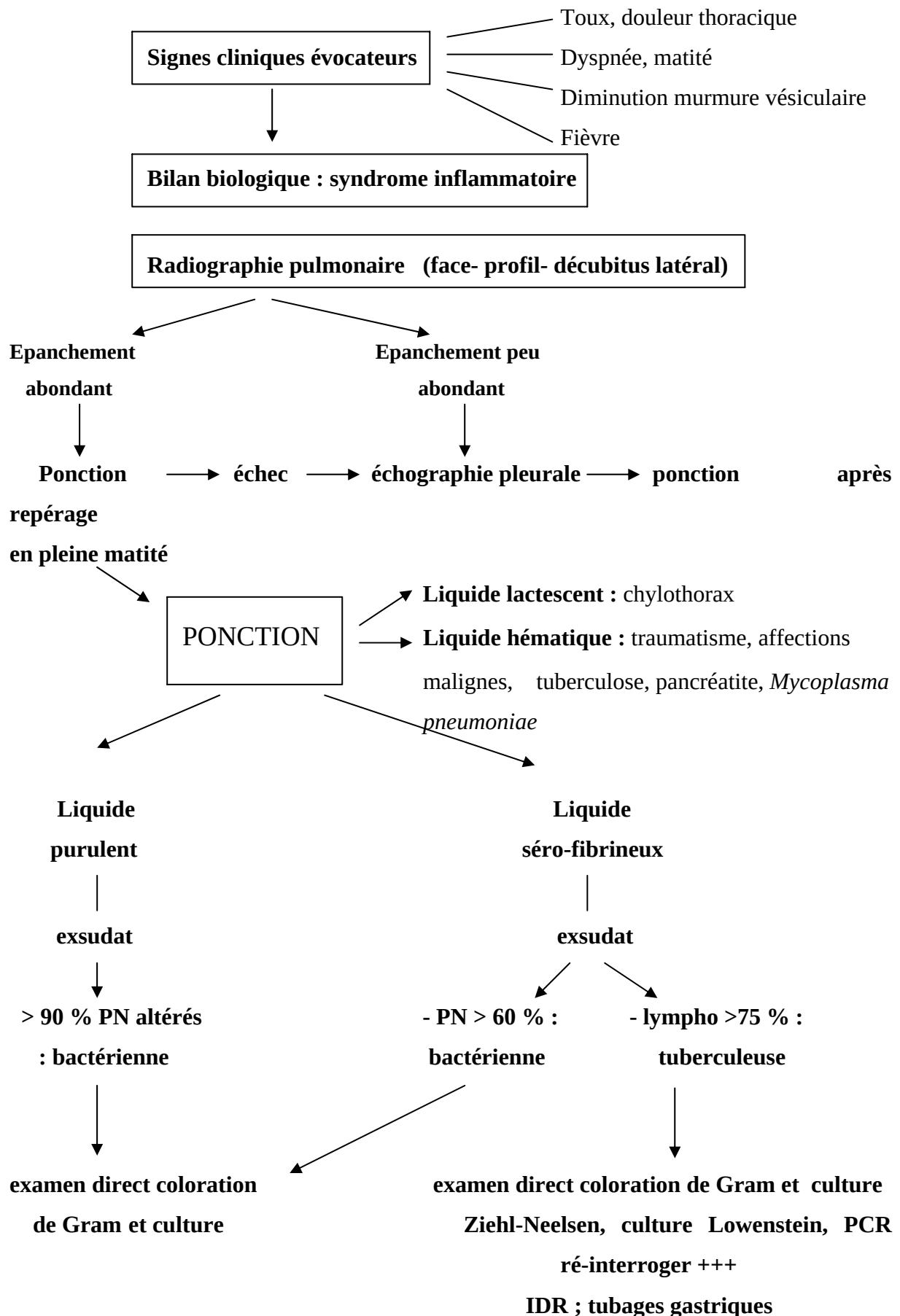
Au bout de 3 mois d'évolution, une hospitalisation a été programmée dans le cadre du bilan étiologique de cette fièvre prolongée. L'état général était excellent. Par contre, l'examen clinique était en faveur d'un épanchement pleural gauche parfaitement bien toléré et confirmé secondairement sur la radiographie pulmonaire. La notion d'une tuberculose pulmonaire chez le père (qui vivait alors à la Réunion avec un contage 8 mois avant le début de la fièvre) a permis d'orienter le diagnostic étiologique vers une pleurésie tuberculeuse et la réalisation d'examens complémentaires spécifiques.

- Il s'agit donc, ici, d'une forme pauci-symptomatique de pleurésie tuberculeuse avec une connaissance tardive de l'existence d'un contage.

2. Les difficultés diagnostiques de la pleurésie tuberculeuse chez l'enfant : tableau récapitulatif

Facteurs épidémiologiques	- une pathologie rare	A évoquer quelque soit le contexte
	- parfois pas de facteurs de risque de tuberculose	
Signes cliniques	- peu ou pas de symptômes	Présentation clinique trompeuse
	- non spécifiques	
Diagnostic positif	- faible sensibilité des cultures de liquide pleural avec délai long	Confirmation bactériologique difficile et longue chez l'enfant
	- sensibilité moyenne et variable de la PCR dans le liquide pleural	
	- meilleures sensibilités de l'anapath et des cultures sur biopsies pleurales avec PCR performante	
Evolution	- 90 % des cas : résolution spontanée	Evolution trompeuse

3. Conduite à tenir devant un épanchement pleural fébrile chez l'enfant.



4. Quand faut-il penser à la tuberculose devant un épanchement pleural chez l'enfant ?

Lorsqu'il existe :

- une notion de contagé et/ou un facteur de risque de tuberculose
- un syndrome inflammatoire modéré et/ou une absence d'hyperleucocytose
- un liquide pleural séro-fibrineux à prédominance lymphocytaire sans germe retrouvé à l'examen bactériologique standard
- une absence d'amélioration de la symptomatologie sous antibiothérapie

CONCLUSION

A la vue des données mondiales de l'OMS et des bulletins épidémiologiques français concernant les incidences mondiales et françaises de la tuberculose [1,18], cette pathologie est encore d'actualité, constituant un véritable fléau dont les conséquences en terme de mortalité et de morbidité sont majeures.

La France, comme la plupart des pays industrialisés, n'est pas épargnée, car, même si l'incidence de la tuberculose reste faible dans la population générale, les enfants de nationalité étrangère et/ou vivant dans des conditions socioéconomiques défavorisées s'avèrent particulièrement à risque, avec une incidence de la tuberculose en augmentation dans ce groupe [18].

La pleurésie tuberculeuse chez l'enfant constitue un diagnostic rare et difficile ayant un pronostic favorable après traitement anti-tuberculeux [37,94].

Même en l'absence de facteur de risque évident (contage certain et/ou conditions socio-économiques défavorisées), elle reste à évoquer devant tout épanchement pleural fébrile de l'enfant, notamment lorsqu'il s'agit d'un liquide pleural séro-fibrineux à prédominance lymphocytaire sans germe retrouvé à l'examen bactériologique standard, en l'absence d'amélioration de la symptomatologie sous antibiothérapie et/ou en cas de syndrome inflammatoire modéré ou d'absence d'hyperleucocytose.

Alors que nous observons, depuis quelques années, une augmentation franche du nombre de pleurésies bactériennes classiques, purulentes ou non, les pédiatres ne doivent pas se résoudre à ce diagnostic et doivent savoir évoquer le diagnostic de pleurésie tuberculeuse, en adaptant leur interrogatoire et en réalisant des examens à visée étiologique appropriés, afin d'éviter un trop long délai à la mise en route du traitement anti-tuberculeux.

ABBREVIATIONS

ADA : adénosine désaminase

ADN : acide désoxyribonucléique

BAAR : bacille acido-alcool résist

BCG : vaccin Bacille de Calmette et Guérin

BK : bacille de Koch

CRP : C réactive protéine

GB : globules blancs

IDR : intradermoréaction

Lympho : lymphocytes

NFS : numération formule sanguine

OMS : organisation mondiale de la santé

PCR : polymérase chain reaction

PN : polynucléaires neutrophiles

UI : unités internationales

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VPN : valeur prédictive négative

BIBLIOGRAPHIE

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA. 1999 Aug 18;282(7):677-86.
2. McAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. Radiol Clin North Am. 1995 Jul;33(4):655-78.
3. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet. 2003 Sep 13;362(9387):887-99.
4. Datta M, Swaminathan S. Global aspects of tuberculosis in children. Paediatr Respir Rev. 2001 Jun;2(2):91-6.
5. Decludt B. Epidémiologie de la tuberculose. Rev Prat. 2002 Dec 1;52(19):2106-10.
6. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non-pulmonary tuberculosis. Paediatr Respir Rev. 2001 Jun;2(2):113-9.
7. Corbett EL, Steketee RW, ter Kuile FO, Latif AS, Kamali A, Hayes RJ. HIV-1/AIDS and the control of other infectious diseases in Africa. Lancet 2002; 359:2177-87.
8. Nair N. Childhood tuberculosis: public health and contact tracing. Paediatr Respir Rev. 2001 Jun;2(2):97-102.
9. WHO. Global tuberculosis control. Report 2000. WHO/CDS/TUBERCULOSIS/2000. 275, Geneva, 2000.
10. Gaudelus J. Tuberculose chez l'enfant. Rev Prat. 2002 Dec 1;52(19):2133-8.
11. Infuso A, Antoine D, Barboza P, Euro TB. Surveillance européenne de la tuberculose en 1999 et tendances récentes. BEH 2001 ;16-17 :66-7.

12. Dye C. Tuberculosis 2000-2010: control, but not elimination. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000 Dec;4(12 Suppl 2):S146-52.
13. Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (2002-2003). Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. *Rev Mal Resp*. 2003 ; 20 : 7S1-106.
14. Smith KC. Tuberculosis in children. *Curr Probl Pediatr* 2001; 31:5-30.
15. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tuber Lung Dis* 1991 ; 72:1-6.
16. Galtung Hansen O. Tuberculosis mortality and morbidity and tuberculin sensitivity in Norway. WHO ; 1955: EURO-84/15.
17. Nobert E, Chernick V. Tuberculosis: 5. Pediatric disease. *CMAJ*. 1999 May 18;160(10):1479-82.
18. Che D, Campese C, Decludt B. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2002. *BEH* 2004 ;4 :13-16.
19. Emmanuelli X, Grosset J. Tuberculose et pauvreté. *Rev Mal Respir* 2003 ;20 :169-171.
20. Van Helden PD. The economic divide and tuberculosis. *EMBO reports* 2003;4:S24-S28.
21. Harry B, Salomon J. Epidémiologie de la tuberculose en France en 1994. Conférence d'experts : la tuberculose en France : comment arrêter l'épidémie ? Paris : SPLF et SPILF ; 1994 :1-12.
22. Saiman L, San Gabriel P, Schulte J, Vargas MP, Kenyon T, Onorato I. Risk factors for latent tuberculosis infection among children in New York City. *Pediatrics*. 2001 May;107(5):999-1003.

23. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 May;8(5):636-47.
24. Madhi F, Fuhrman C, Monnet I, Atassi K, Poirier C, Housset B, Delacourt C. Transmission of tuberculosis from adults to children in a Paris suburb. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Sep;34(3):159-63.
25. 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 Mar;132(3 Pt 1):509-13.
26. De Charnace G, Delacourt C. Diagnostic techniques in paediatric tuberculosis. *Paediatr Respir Rev*. 2001 Jun;2(2):120-6.
27. Bailey WC, Gerald LB, Kimerling ME, Redden D, Brook N, Bruce F, et al. Predictive model to identify positive tuberculosis skin test results during contact investigations. *JAMA*. 2002 Feb 27;287(8):996-1002.
28. Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations pour la prise en charge de la tuberculose en France. *Rev Mal Respir*. 2004 Apr ;21(2 Pt 1) :414-20.
29. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1860-6.
30. Lincoln EM. Course and prognosis of tuberculosis in children. *Am J Med*. 1950 Nov;9(5):623-32.
31. Lobato MN, Mohle-Boetani JC, Royce SE. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children younger than five years of age. *Pediatrics*. 2000 Dec;106(6):E75.
32. Seibert AF, Haynes J Jr, Middleton R, Bass JB Jr. Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience. *Chest*. 1991 Apr;99(4):883-6.

33. Waagner DC. The clinical presentation of tuberculous disease in children. *Pediatr Ann.* 1993 Oct;22(10):622-8.
34. Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade. *Clin Infect Dis* 1996; 22 : 683-704.
35. Rieder HL, Snider DE, Jr, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:347-351.
36. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.
37. Starke JR, Smith KC. Tuberculosis. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases Fifth Edition* ; 2004:1337-1370.
38. Baculard A, Audry G, Bosson N, Carlouz H, Milon E. Tuberculose de l'enfant. *Encyclopédie médico-chirurgicale Pédiatrie.* Editions Elsevier 1995;4-281-A-10 :1-18.
39. Schaaf HS, Beyers N, Gie RP, Nel ED, Smuts NA, Scott FE, Donald PR, Fourie PB. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *Pediatr Infect Dis J.* 1995 Mar;14(3):189-94.
40. Tournier G. Tuberculose de l'enfant. *Rev Pneumol Clin* 1994 ;50 :288-294.
41. Agrons GA, Markowitz RI, Kramer SS. *Semin Roentgenol.* Pulmonary tuberculosis in children. 1993 Apr;28(2):158-72.
42. Pineda PR, Leung A, Muller NL, Allen EA, Black WA, FitzGerald JM. Intrathoracic paediatric tuberculosis: a report of 202 cases. *Tuber Lung Dis.* 1993 Aug;74(4):261-6.
43. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J.* 1997 Apr;10(4):942-7.

44. Nelson LJ, Schneider E, Wells CD, Moore M. Epidemiology of childhood tuberculosis in the United States, 1993-2001: the need for continued vigilance. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2):333-41.
45. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, de Blic J, Sayeg N, Lallemand D, Scheinmann P. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Child* 1993; 69:430-432.
46. Neu N, Saiman L, San Gabriel P, Whittier S, Knirsch C, Ruzal-Shapiro C, Della-Latta P. Diagnosis of pediatric tuberculosis in the modern era. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Feb;18(2):122-6.
47. Salazar GE, Schmitz TL, Cama R, Sheen P, Franchi LM, Centeno G, Valera C, Leyva M, Montenegro-James S, Oberhelman R, Gilman RH, Thompson MJ; Working Group on TB in Peru. Pulmonary tuberculosis in children in a developing country. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):448-53.
48. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child*. 2000 Oct;83(4):342-6.
49. Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK, Arora SK. Evaluation of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pleural fluid. *Chest*. 2001 Jun;119(6):1737-41.
50. Chapin K. *Clinical microscopy*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.
51. Hasaneen NA, Zaki ME, Shalaby HM, El-Morsi AS. Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest*. 2003 Dec;124(6):2105-11.
52. Lima DM, Colares JK, da Fonseca BA. Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest*. 2003 Sep;124(3):909-14.

53. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest*. 1973 Jan;63(1):88-92.
54. Bueno CE, Clemente G, Castro BC, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. *Arch Intern Med* 1990;150:1190-1194.
55. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculous pleural effusions. *Chest*. 1987 Jan;91(1):106-9.
56. Roberts GD, Goodman NL, Heifets L, Larsh HW, Lindner TH, McClatchy JK, et al. Evaluation of the BACTEC radiometric method for recovery of mycobacteria and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* from acid-fast smear-positive specimens. *J Clin Microbiol*. 1983 Sep;18(3):689-96.
57. Starke JR. Childhood tuberculosis: treatment strategies and recent advances. *Paediatr Respir Rev*. 2001 Jun;2(2):103-12.
58. Chien HP, Yu MC, Wu MH, Lin TP, Luh KT. Comparison of the BACTEC MGIT 960 with Lowenstein-Jensen medium for recovery of mycobacteria from clinical specimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:866-870.
59. Morgan MA, Horstmeier CD, De Young DR et al. Comparison of radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. *J Clin Microbiol* 1983;384-8.
60. Pereira L. Tuberculosis: role of etiologic diagnosis and tuberculin skin test. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 2004;26:240-2.
61. Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, Barrio AM, Andres A, Navarro J. Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. *Pediatr Pulmonol*. 1999 Nov;28(5):344-51.

62. Kolk AH, Shuitema AR, Kuijper S, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples by using polymerase chain reaction and a nonradioactive detection system. *J Clin Microbiol.*1992; 30: 2567-2575.
63. Querol JM, Minguez J, Garcia-Sanchez E, Farga MA, Gimeno C, Garcia-de-Lomas J. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Dec;152(6 Pt 1):1977-81.
64. Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK, Arora SK. Evaluation of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pleural fluid. *Chest.* 2001 Jun;119(6):1737-41.
65. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest.* 2000 Nov;118(5):1355-64.
66. De Wit D, Maartens G, Steyn L. A comparative study of the polymerase chain reaction and conventional procedures for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Tuber Lung Dis.* 1992 Oct;73(5):262-7.
67. Delacourt C, Poveda JD, Chureau C, Beydon N, Mahut B, de Blic J, Scheinmann P, Garrigue G. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr.* 1995 May;126(5 Pt 1):703-9.
68. Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, et al. Comparison of amplicor, in-house polymerase chain reaction, and conventionnal culture for the diagnosis of tuberculosis in children. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 17-22.
69. Pierre C, Olivier C, Lecossier D, Boussougant Y, Yeni P, Hance AJ. Diagnosis of primary tuberculosis in children by amplification and detection of mycobacterial DNA. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 420-424.

70. Folgueira L, Delgado R, Palenque E, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in clinical samples by using a polymerase reaction. J Clin Microbiol 1993; 31:1019-1021.
71. Smith KC. Tuberculosis in children. Curr Probl Pediatr. 2001 Jan;31(1):1-30.
72. Zheng X, Roberts GD. Diagnosis and susceptibility testing. IN: Schlossberg D ed: Tuberculosis and nontuberculous infections-4th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1999.
73. Ramachandran R, Paramasivan CN. What is new in the diagnosis of tuberculosis? Ind J Tub 2003; 50:133-41.
74. Segura RM. Useful clinical biological markers in diagnosis of pleural effusions in children. Paediatr Respir Rev. 2004;5 Suppl A:S205-12.
75. Van Kierapema ARJ, Slaats EH, Wagenaar JMP. ADA : not diagnostic for tuberculous pleurisy. Eur J Respir Dis 1987; 71:15-18.
76. Maartens G, Bateman ED. Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. Thorax. 1991 Feb;46(2):96-9.
77. Trajman A, Kaisermann MC, Kritski AL, Sperhacck RD, Rossetti ML. Diagnosing pleural tuberculosis. Chest. 2004 Jun;125(6):2366; author reply 2366-7.
78. Société de Pneumologie de Langue Française. Guidelines for the management of tuberculosis in France. Rev Mal Respir. 2004 Apr ;21(2 Pt 1) :414-20.
79. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vasquez JM, Rossell M, Espanol T, Ruibal A. High levels of interferon-gamma in tuberculous pleural effusion. Chest 1988; 93:308-311.

80. Ocana I, Martinez-Vasquez JM, Segura RM, Fernandez-de-Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine desaminase in pleural fluids : test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84:51-53.
81. Mishra OP, Yusuf S, Ali Z, Nath G. Lysozyme levels for the diagnosis of tuberculous effusions in children. *J Trop Pediatr* 2000; 46:296-300.
82. Starke JR, Taylor-Watts KT. Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. *Pediatrics* 1989;84:28-35.
83. Pomputius WF, Rost J, Dennehy PH, Carter EJ. Standardization of gastric aspirate technique improves yield in the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:222-226.
84. Pottumathy S, Wells VC, Morris AJ. A comparison of seven tests for serological diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2227-2231.
85. Murate T, Mizoguchi K, Amano H, Shimokata K, Matsuda T. Anti-purified protein derivative antibody in tuberculous pleural effusions. *Chest* 1990; 97:670-673.
86. Light RW. Pleural diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2003 Jul;9(4):251-3.
87. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Penela P, Valle JM, Garcia-Pazos JM, Suarez J, Pose A. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med.* 1998 Oct 12;158(18):2017-21.
88. Katiyar SK, Singh RP, Singh KP, Upadhyay GC, Sharma A, Tripathi LK. Cultivation of *Mycobacterium tuberculosis* from pleural tissue and its histopathology in suspected cases of tuberculous pleural effusion. *Indian J Pathol Microbiol.* 1997 Jan;40(1):51-4.
89. Caws M, Drobniewski FA. Molecular techniques in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* and the detection of drug resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec;953:138-45.

90. Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sanchez J, Coello JM. Tuberculous pleural effusion in children. *Chest*. 1999 Jan;115(1):26-30.
91. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, Grzemska M, Hopewell PC, Iseman MD, Jasmer RM, Koppaka V, Menzies RI, O'Brien RJ, Reves RR, Reichman LB, Simone PM, Starke JR, Vernon AA; American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):603-62.
92. Delacourt C, de Blic J, Scheinmann P. Tuberculose de l'enfant : pour une vigilance accrue. *Arch Pediatr*. 1994 Sep;1(9):779-81.
93. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo controlled, randomised study. *Chest* 1988;94:1256-9.
94. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk EM, van de Wal BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest*. 1996 Aug;110(2):333-8.
95. Lai YF, Chao TY, Wang YH, Lin AS. Pigtail drainage in the treatment of tuberculous pleural effusions: a randomised study. *Thorax*. 2003 Feb;58(2):149-51.
96. Hoheisel G, Vogtmann M, Chan KS, Luk WK, Chan CH. Pleuritis tuberculosa - therapeutic value of repeated chest tapping. *Pneumologie*. 2004 Jan;58(1):23-7.
97. Barbas CS, Cukier A, de Varvalho CR, Barbas Filho JV, Light RW. The relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis. *Chest*. 1991 Nov;100(5):1264-7.
98. Muller MH, Baculard A. Pleurésies infectieuses. In : Aujard Y éd. *Maladies infectieuses de l'enfant*. Paris : Pradel, 1998 :174-188.

99. Freij BJ, Kusmiesz H, Nelson JD, Mccracken GH. Parapneumonic effusions and empyema in hospitalised children: a retrospective review of 227 cases. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:578-591.
100. Alkrinawi S, Chernick V. Pleural fluid in hospitalized pediatric patients. *Clin Pediatr* 1996 Jan;35(1):5-9.
101. Doski JJ, Lou D, Hicks BA, Megison SM, Sanchez P, Contidor M, Guzzetta PC Jr. Management of parapneumonic collections in infants and children. *J Pediatr Surg*. 2000 Feb;35(2):265-8; discussion 269-70.
102. Byington C, Spencer L, Johnson T, Pavia A, Allen D, Mason E, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema : risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002;34:434-40.

Titre de Thèse : Les pleurésies tuberculeuses chez l'enfant, à propos de quatre cas

RESUME

La tuberculose constitue encore de nos jours un fléau mondial, responsable d'une mortalité et d'une morbidité importantes. La pleurésie tuberculeuse, retrouvée dans 2 à 5 % des cas de tuberculose déclarés chez l'enfant, reste un diagnostic à évoquer devant tout tableau de pleurésie de l'enfant. L'analyse des 4 observations que nous rapportons a permis d'identifier les principaux facteurs responsables du retard diagnostique (incidence croissante des pleurésies bactériennes classiques et rareté de la pleurésie tuberculeuse, interrogatoire incomplet, signes cliniques non spécifiques, retard à la réalisation de la ponction pleurale et à la recherche de *Mycobacterium tuberculosis* dans le liquide pleural) permettant de définir une conduite à tenir face à tout épanchement pleural fébrile de l'enfant et de préciser quelles sont les circonstances qui doivent faire évoquer le diagnostic de pleurésie tuberculeuse, quels que soient les facteurs de risque de tuberculose du patient.

MOTS-CLES

- Pleurésie
- Tuberculose
- Enfant
- Epanchement pleural