

Clinique et diagnostic de la tuberculose

Otto Brändli^a, G. Prod'hom^b, Thierry Rochat^c, Jean-Pierre Zellweger^d

Clinique et radiologie

Le diagnostic de tuberculose repose sur des critères bactériologiques (cas confirmés), ou sur des critères cliniques et radiologiques (cas suspects ou cas non-confirmés) (tableau 1). Les symptômes et les signes de la tuberculose dépendent de la localisation et de l'extension de la maladie et diffèrent en fonction du stade évolutif (tableau 2).

La tuberculose primaire ou primo-infection est souvent asymptomatique ou suspectée seulement quand le malade présente de la fièvre, un malaise ou une perte de poids. La tuberculose primaire s'accompagne parfois d'adénopathies hilaires unilatérales, d'un infiltrat parenchymateux et/ou d'un épanchement pleural. Une fois passée la phase initiale, l'infection tuberculeuse est détectée seulement par une conversion tuberculique. Pour des raisons inconnues, 5% environ des infections progressent en

quelques semaines ou quelques mois vers une tuberculose primaire. Il s'agit surtout d'enfants en bas âge, de personnes âgées et d'immuno-déficients. Un autre groupe représentant environ 5% des sujets infectés présente une réactivation de la tuberculose après une période plus longue, de plusieurs mois ou années, en général de localisation pulmonaire et dans environ 15% extrapulmonaire [1–4].

Le médecin doit penser à la possibilité d'une maladie tuberculeuse chez les malades qui accusent des symptômes suspects (toux persistante depuis plusieurs semaines, amaigrissement, sudations nocturnes) et qui présentent en outre des facteurs de risque pour une tuberculose ou une condition favorisant la réactivation d'une infection tuberculeuse ancienne («think TB»). (tableau 3).

La tuberculose de réactivation, qui survient des mois ou des années après une infection asymptomatique, est habituellement caractérisée par

Tableau 1. Diagnostic de la tuberculose.

Cas confirmé de tuberculose	identification de M.tbc dans la culture d'un échantillon
Cas probable de tuberculose (diagnostic posé en l'absence de confirmation bactériologique)	identification de M.tbc par sonde nucléique dans un échantillon biologique <i>et</i> signes cliniques et radiologiques compatibles avec une tuberculose
	identification de mycobactéries à l'examen direct d'un échantillon biologique <i>et</i> signes cliniques et radiologiques compatibles avec une tuberculose.
	signes cliniques et radiologiques compatibles avec une tuberculose <i>et</i> décision médicale de traiter par un traitement antituberculeux complet

Tableau 2. Les différentes formes d'atteinte tuberculeuse.

Exposition à la tuberculose		contact avec un patient tuberculeux contagieux appartenance à un groupe à risque
Infection tuberculeuse latente		test tuberculique positif sans maladie déclarée ni atteinte radiologique
Tuberculose (maladie)	primo-infection	symptômes et signes associés à la phase initiale de l'infection tuberculeuse
	réactivation	atteinte pulmonaire et/ou extrapulmonaire avec signes cliniques et/ou radiologiques
	séquelles de tuberculose	lésions fibreuses, calcifications, cicatrices sans signes d'activité bactériologique ni symptômes

^a Zürcher Höhenklinik Wald

^b Institut de microbiologie, CHUV, Lausanne

^c Division de pneumologie, HUG, Genève

^d Ligue pulmonaire Suisse, Berne

Correspondance:
Dr Jean-Pierre Zellweger
Ligue pulmonaire Suisse
Südbahnhofstrasse 14c
CH-3000 Berne

une toux, lentement progressive pendant des semaines ou des mois, qui échappe facilement à l'attention si le malade est fumeur (tableau 4) [5]. L'examen physique apporte peu de signes qui indiquent l'atteinte pulmonaire ou pleurale. La fièvre est présente chez deux tiers environ des malades et disparaît rapidement après l'initiation de la thérapie. La tuberculose primaire

peut s'accompagner d'un érythème noueux, sous forme de nodules rouges et douloureux sur la face antérieure des jambes. Les anomalies biologiques, par exemple une accélération de la vitesse de sédimentation ou une augmentation du taux de la protéine C-réactive, une leucocytose minime, une lymphopénie ou une anémie peuvent s'observer mais ne sont pas diagnostiques. Les anomalies visibles sur le cliché thoracique sont le meilleur signe prédictif d'une tuberculose et leur extension est corrélée au résultat des examens bactériologiques des expectorations [6]. Des infiltrats unilatéraux des lobes supérieurs ou des segments apicaux du lobe inférieur, surtout s'ils comportent des cavernes, ou une image miliaire sont évocateurs d'une tuberculose. Un cliché radiologique normal s'observe rarement en cas de tuberculose prouvée, en pratique seulement dans la tuberculose primaire et chez les sujets immunodéficients. Les malades atteints de SIDA ont plus souvent une présentation radiologique atypique caractérisée par des adénopathies hilaires et médiastinales unilatérales et des infiltrats dans les zones moyennes et inférieures, souvent sans cavernes.

La manifestation extrapulmonaire la plus commune (jusqu'à 40% des tuberculoses extrapulmonaires) est la lymphadénite tuberculeuse. Elle est souvent asymptomatique sur le plan général. Les malades présentent des ganglions cervicaux et sous-mandibulaires de taille lentement progressive. La tuberculose pleurale, en général due à l'extension directe d'un infiltrat pulmonaire, plus rarement hémotogène, est normalement unilatérale. La tuberculose gènito-urinaire s'accompagne d'une pyurie stérile à l'examen bactériologique de routine ou d'une hématurie asymptomatique. La tuberculose osseuse s'observe plutôt chez les malades âgés et touche surtout la colonne thoracique. La méningite tuberculeuse se présente avec une fièvre, des maux de tête, des troubles de la conscience et une altération parfois rapidement progressive de l'état général. Elle est aisément manquée cliniquement, de même que la tuberculose miliaire, en raison de ses manifestations protéiformes.

La plupart des enfants infectés par *M. tuberculosis* ne présentent ni signes cliniques ni symptômes. Ils sont diagnostiqués dans la plupart des cas par les tests tuberculitiques effectués dans le cadre d'une enquête d'entourage. Les formes cliniques contagieuses, similaires à celles de l'adulte, peuvent cependant s'observer même à l'âge scolaire et à l'adolescence [7, 8].

Tableau 3. Les différentes formes d'atteinte tuberculeuse.

Facteurs de risque (augmentation du risque d'être contaminé):	exposition à un cas de tuberculose contagieuse test tuberculitique >15 mm immigration d'un pays à incidence élevée vie en institution, marginalité
Conditions prédisposant à la tuberculose (augmentation du risque d'évolution vers la maladie en cas de contamination):	infection HIV conversion tuberculitique récente silicose diabète insuffisance rénale affection maligne gastrectomie alcoolisme cachexie traitement stéroïdien ou immunosuppresseur ancienne tuberculose non traitée (séquelles)

Tableau 4. Présentation clinique de la tuberculose.

	Primo-infection	Tuberculose post-primaire (pulmonaire)
<i>Symptômes</i>		
toux		+++
fatigue / malaise	+	++
perte pondérale	+	++
sudations nocturnes		++
hémoptysies		+
douleurs thoraciques	+	+
<i>Signes cliniques</i>		
fièvre	++	++
râles à l'auscultation		+
matité, frottement pleural		+
réaction tuberculitique	+++ (après 4–8 semaines)	+++ (dans 85% des cas)
<i>Cliché thoracique</i>		
infiltrat des sommets		+++
cavernes		+++
infiltrat des bases	++	
élargissement des hiles	++	

+++ = courant (>50%), ++ occasionnel, + rare

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose

La preuve de la maladie tuberculeuse est apportée par la mise en évidence des mycobactéries. La mise en évidence peut être directe, par examen microscopique de matériel coloré (expectorations, matériel de ponction), et culture (méthodes traditionnelles ou rapides), ou indirecte, par la détection de la présence d'ADN ou d'ARN mycobactérien (techniques d'amplification). L'examen des expectorations colorées par la méthode de Ziehl-Neelsen ou par l'auramine constitue encore actuellement l'étape fondamentale du diagnostic de la tuberculose.

La découverte de bacilles acido-alcoolo-résistants dans un prélèvement signe pratiquement le diagnostic. Chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire, l'examen se pratique le plus souvent à partir des expectorations. La positivité de l'examen microscopique direct indique en outre que le malade est potentiellement contagieux pour son entourage [9]. Chez les malades suspects de tuberculose pulmonaire mais incapables de produire une expectoration ou chez lesquels l'examen direct de l'expectoration est négatif, une expectoration induite par un aérosol d'eau salée hypertonique ou une bronchoscopie permettent d'augmenter le rendement de l'examen bactériologique [10]. Plusieurs études ont montré que l'expectoration induite est probablement la méthode la plus rentable [11]. Chez un malade en traitement, la surveillance régulière des expectorations jusqu'à la disparition totale des mycobactéries est un indice de l'efficacité des médicaments prescrits.

Que l'examen microscopique soit positif ou négatif, les échantillons seront ensuite mis en culture, soit sur un milieu traditionnel à base d'œuf (par ex. milieu de Löwenstein ou d'Ogawa) ou à base d'agar, soit en milieu liquide, soit encore dans un milieu spécifique permettant le dépistage de la croissance bactérienne par la libération d'un marqueur radioactif ou coloré (technique Bactec et dérivés) [12].

Les nouvelles techniques de diagnostic microbiologique

La détermination rapide de la présence du génome bactérien par une méthode d'amplification (*polymerase chain reaction* = PCR et réactions apparentées) constitue un progrès récent dans le diagnostic de la tuberculose mais ne représente pas encore la méthode de référence. En effet, les méthodes d'amplification sont en général positives dans les cas où l'examen direct de l'expectoration est lui-même positif, mais la sensibilité de la technique reste imparfaite, de l'ordre de 60 à 70%, dans les cas où l'examen direct est négatif. En outre, la possi-

bilité d'une contamination en laboratoire et la difficulté d'interprétation du test représentent également des obstacles à son emploi indiscriminé. Dans les cas graves, où l'établissement rapide d'un diagnostic et la mise immédiate sous traitement antituberculeux sont impératifs, par exemple dans un cas de méningite tuberculeuse, une technique d'amplification permet cependant dans quelques cas de gagner du temps en révélant la présence d'antigènes mycobactériens alors que l'examen microscopique direct était encore négatif. Les techniques d'amplification permettent en outre de déterminer rapidement si les mycobactéries visibles à l'examen microscopique direct font partie du complexe tuberculeux (qui comprend *M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum* ainsi que les formes très rares *M. microti* et *M. canettii*) ou s'il s'agit d'une mycobactérie non tuberculeuse, pathogène seulement chez les sujets immunodéprimés (la plus courante étant *M. Avium*) [13]. Cette information peut être capitale pour le choix du traitement correct chez les sujets atteints de lésions suspectes de tuberculose [14]. Selon la technique de culture employée, la preuve de la présence de mycobactéries viables sera apportée en deux à huit semaines. Si la culture est positive, on pourra alors procéder à la détermination du type de la mycobactérie (tuberculeuse ou non tuberculeuse). L'identification et la culture des mycobactéries doivent être obligatoirement suivies d'un test de sensibilité aux antituberculeux majeurs. Les tests de sensibilité sont habituellement effectués par des méthodes de culture mais peuvent également faire appel à des méthodes d'analyse du génome bactérien. La détermination de la sensibilité est actuellement exigée par l'Office Fédéral de la Santé Publique dans le but de surveiller l'évolution du taux de résistances aux médicaments antituberculeux et d'adapter les recommandations de traitement à la situation épidémiologique. En outre, les souches résistantes à la rifampicine doivent être envoyées au Centre national des Mycobactéries pour l'identification du type par RFLP. Cette mesure vise à détecter précocement une éventuelle chaîne de transmission des germes multirésistants.

Les mycobactéries non tuberculeuses sont rarement pathogènes, sauf chez les individus immunodéprimés ou ceux dont les poumons sont atteints de lésions chroniques. Leur traitement dépend de la sensibilité du germe (variable d'une espèce à l'autre) et de la localisation de l'atteinte.

Le test tuberculinique: principes, indications et interprétation

Le test tuberculinique est indiqué:

- pour le diagnostic de primo-infection après contact avec un cas de tuberculose infectieuse
- lors du bilan initial de tout patient HIV en vue d'un éventuel traitement préventif
- lors de l'examen d'embauche du personnel professionnellement exposé à la tuberculose afin d'avoir une base de comparaison avec des tests ultérieurs
- à titre de dépistage systématique chez les enfants provenant de pays à forte endémie tuberculeuse.

Principe du test

L'individu en contact avec une mycobactérie, en général par inhalation, développe une réaction immunitaire dite retardée qui repose sur la sensibilisation des lymphocytes T. On parle alors de primo-infection. Cette réaction immunitaire peut être mise en évidence par l'injection intradermique d'un extrait stérile, appelé tuberculine, que l'on obtient à partir de cultures de *M. tuberculosis*. Le standard utilisé en Suisse est la tuberculine PPD RT23 du Statens Serum Institut de Copenhague (PPD pour Purified Protein Derivative). Elle est recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé. La technique utilisée pour faire l'intradermo-réaction est celle de Mantoux.

Il est important de souligner que la réaction tuberculinique est durable, qu'elle signe un contact préalable avec *M. tuberculosis* (primo-infection), mais qu'elle ne constitue pas une preuve de maladie. En effet, la grande majorité des primo-infections sont asymptomatiques. Seuls 5% à 10% environ des sujets immuno-compétents qui font une primo-infection développeront par la suite, à un moment ou l'autre de leur vie, une tuberculose-maladie.

Le test de Mantoux se pratique en injectant, par voie intradermique, sur la face interne de l'avant-bras, une quantité de 0,1 ml de solution concentrée de manière à correspondre à 2 unités de tuberculine. Ces 2 U de tuberculine PPD RT23 sont équivalentes à 5 U de tuberculine PPD utilisée aux Etats-Unis. Il n'y a aucune indication reconnue à pratiquer un test de Mantoux avec un autre dosage. Autrefois, on faisait des tests avec des doses croissantes successives, mais les doses élevées provoquent des réactions non spécifiques dont la signification reste incertaine. L'injection se fait avec une seringue à tuberculine, qui permet d'administrer très précisément la quantité de 0,1 ml, en utilisant une aiguille fine à biseau court, ouverture dirigée vers le haut. Il n'est pas nécessaire de désinfecter la peau au préalable. L'injection doit

provoquer l'apparition d'une papule blanche qui disparaît spontanément en quelques minutes. L'emplacement du test ne doit pas être recouvert d'un pansement.

La lecture se pratique au plus tôt à 48 h, mais de préférence 72 h après l'injection. Le résultat s'exprime par la dimension en millimètre du diamètre transverse (perpendiculaire à l'axe du bras) de l'induration palpable, sans tenir compte du diamètre de l'éventuel érythème. L'induration doit être nette (environ 1 mm d'épaisseur). Une induration à peine perceptible doit être interprétée comme une réaction douteuse et notée comme telle. La lecture peut se pratiquer jusqu'à 7 jours après le test, en tenant compte d'une atténuation progressive de la netteté des bords de l'induration après le 3^e jour.

Indication

Le test tuberculinique est essentiellement indiqué dans le cadre des contrôles d'entourage. Il sert à détecter les sujets qui ont fait une primo-infection à la suite d'un contact avec un patient porteur d'une tuberculose contagieuse [15].

Le test est généralement de peu d'utilité pour diagnostiquer une maladie tuberculeuse chez l'adulte. En effet, dans la population à risque (Suisses de plus de 60 ans ou jeunes adultes immigrés provenant de pays à haute endémie), la prévalence des primo-infections chez les sujets en bonne santé peut être de l'ordre de 50% ou davantage. Il faut donc s'attendre à ce que le test soit fréquemment positif dans cette population et qu'il ne contribue pas au diagnostic de tuberculose active. Inversement, environ 10% des tuberculoses actives chez les sujets immuno-compétents ont un test tuberculinique négatif, qui ne permet donc pas d'exclure la maladie. La situation est un peu différente chez les enfants de notre pays. Le taux de nouvelles primo-infections étant actuellement très faible chez nous, un test tuberculinique positif suggère chez l'enfant une infection tuberculeuse récente. S'il est accompagné d'une symptomatologie suggestive, il peut être un argument pour considérer une tuberculose active chez cet enfant.

Une deuxième indication du test est posée lors du bilan initial de tout patient porteur d'une infection HIV. Chez ces patients, la présence d'une primo-infection tuberculeuse entraîne un risque beaucoup plus élevé de développer un jour une tuberculose maladie que chez le sujet immuno-compétent (de l'ordre de 30% avant l'introduction des trithérapies antivirales). Un test tuberculinique positif chez un patient HIV séropositif, pose donc l'indication à une chimiothérapie préventive, après avoir exclu une tuberculose active par un examen bactériologique et radiologique approprié.

Une troisième indication au test tuberculinique

est le dépistage de l'infection tuberculeuse chez l'enfant né dans un pays à forte endémie tuberculeuse. La probabilité qu'il ait été exposé à une tuberculose contagieuse soit dans sa famille, soit au cours de voyages, est plus élevée que dans la population suisse autochtone. Il s'agit ici d'un dépistage appliqué à une population infantine à risque. Il n'est plus pratiqué dans la population suisse générale, en raison de la faible incidence d'infection tuberculeuse dans notre pays. Le test tuberculinique n'est pas indiqué comme test de routine chez les enfants d'âge scolaire nés en Suisse.

Une quatrième indication à retenir est l'examen médical d'embauche des personnes qui sont appelées, par leur profession, à être exposées à des tuberculoses contagieuses (personnel soignant, coopérants, gardiens de prison, personnel des centres d'accueil de requérants d'asile, etc). Il s'agit ici de documenter la réactivité tuberculinique de base avant le début de l'activité à risque. Par la suite, la répétition du test chez les sujets négatifs, par exemple chaque année,

permettra d'établir s'il y a eu une primo-infection méconnue pendant la période considérée. Il faut souligner enfin qu'il n'y a pas d'indication à répéter un test tuberculinique lorsqu'un sujet a présenté une fois un résultat >15 mm d'induration. A moins que le résultat soit dû à un vaccin BCG récent, ce sujet a certainement fait une primo-infection à un moment ou un autre de sa vie et les tests tuberculins ultérieurs n'apporteront aucune information supplémentaire utile.

Interprétation

Le test tuberculinique peut apparaître faussement positif sans qu'il s'agisse d'une infection tuberculeuse. Les causes habituelles en sont l'infection par des mycobactéries non tuberculeuses de l'environnement et le vaccin BCG. A l'inverse, toute déficience, même transitoire, de l'état immunitaire (par ex. à l'occasion d'une infection virale) peut négativer un test tuberculinique positif. Pour toutes ces raisons, le résultat du test doit toujours être interprété en fonction du contexte particulier du sujet testé. Il est impératif d'exprimer le résultat chiffré en mm de diamètre d'induration et de ne pas se contenter du terme «positif» qui ne permet pas une interprétation satisfaisante. Par définition, un résultat négatif se rapporte à un diamètre d'induration inférieur à 5 mm.

La taille à partir de laquelle un test est considéré comme positif (donc traduisant l'existence possible d'une infection tuberculeuse) est définie en fonction de plusieurs critères liés au risque relatif d'infection dans le groupe de population auquel appartient le sujet testé. Dans la population générale non vaccinée, un diamètre de 10 mm d'induration traduit en général la présence d'une primo-infection, alors que cette limite est portée à 15 mm chez les sujets qui ont reçu une vaccination BCG. Une récente méta-analyse a confirmé que la taille de la réaction tuberculinique peut être accrue par une vaccination préalable au BCG, surtout si le sujet est jeune et qu'il a été vacciné après la petite enfance [16]. Chez le sujet immunodéprimé (par exemple HIV) ou exposé récemment à un cas documenté de tuberculose contagieuse, toute réaction égale ou supérieure à 5 mm peut traduire une primo-infection tuberculeuse.

Comme il a été mentionné plus haut, le contexte dans lequel le test est réalisé est très important pour son interprétation. Ainsi, chez un enfant non vacciné qui présente une induration de 7 mm, la probabilité d'une primo-infection est très forte si un membre de sa famille est porteur d'une tuberculose contagieuse, alors qu'elle est très faible s'il n'y a aucune raison de penser que l'enfant a été exposé à la tuberculose. Dans cette deuxième alternative, une réaction croisée avec les mycobactéries de l'environnement est le cas le plus probable [17-19].

Quintessence

- Le diagnostic de tuberculose repose sur des critères bactériologiques (cas certains) ou sur des critères cliniques et radiologiques (cas probables).
- La preuve de la maladie tuberculeuse est apportée par la mise en évidence des mycobactéries. La mise en évidence peut être directe, par examen microscopique de matériel coloré et culture, ou indirecte, par la détection de la présence d'ADN ou d'ARN mycobactérien (techniques d'amplification).
- L'examen des expectorations colorées par la méthode de Ziehl-Neelsen ou par l'auramine constitue encore actuellement l'étape fondamentale du diagnostic de la tuberculose.
- Le test tuberculinique est indiqué:
 - pour le diagnostic de primo-infection après contact avec un cas de tuberculose infectieuse
 - lors du bilan initial de tout patient HIV en vue d'une éventuelle prophylaxie
 - lors de l'examen d'embauche du personnel professionnellement exposé à la tuberculose afin d'avoir une base de comparaison avec des tests ultérieurs
 - à titre de dépistage systématique chez les enfants provenant de pays à forte endémie tuberculeuse.
- La vaccination préalable par le BCG influence la taille du test tuberculinique.
- La pratique de routine du test tuberculinique chez les enfants Suisses non exposés à la tuberculose n'est pas indiquée.

Virage tuberculique

Le virage ou conversion tuberculique est défini comme un changement significatif du diamètre d'induration traduisant la survenue d'une infection à *M. tuberculosis*. Une augmentation de 10 mm et plus est considérée généralement comme significative. Il faut savoir toutefois que cette valeur a été très débattue, allant de 6 à 18 mm selon les études. Ceci reflète les différences entre populations utilisées par ces travaux (endémie plus ou moins forte, BCG, etc.). Un changement de 10 mm ou plus reste la définition du virage, mais un résultat individuel, ici aussi, doit être interprété selon le contexte.

Effet booster

Un deuxième test tuberculique, pratiqué une ou plusieurs semaines après le premier, peut réveiller une immunité ancienne (infection tuberculeuse, BCG, mycobactéries non tuberculeuses) et entraîner une augmentation de taille de 3 à 6 mm du deuxième test. Ceci peut s'observer à tout âge, plus fréquemment chez l'adulte. On parle d'effet «booster». Pour tenir compte de ce phénomène, lors des enquêtes d'entourage ou lors du contrôle d'embauche des personnes exposées à la tuberculose, il est conseillé de pratiquer un deuxième test une semaine après le premier chez les personnes qui présentent un résultat inférieur à 10 mm. Seule la deuxième valeur obtenue sera considérée comme résultat de base [20].

Références

- 1 Brändli O. The clinical presentation of tuberculosis. *Respiration* 1998; 65:97-105.
- 2 Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical Tuberculosis*. 4th ed. Paris:IU-ATLD;1999.
- 3 Konietzko N, Loddenkemper R. *Tuberculose*. Stuttgart:G Thieme Verlag;1999.
- 4 Rom WN. *Tuberculosis*. Boston: Little, Brown, 1996.
- 5 Janssens JP, Zellweger JP. Clinical epidemiology and treatment of tuberculosis in elderly patients. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129:80-9.
- 6 Wilcke JT, Kok-Jensen A. Diagnostic strategy for pulmonary tuberculosis in a low-incidence country: results of chest X-ray and sputum cultured for *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Med* 1997;91:281-5.
- 7 Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S, Hargreaves J, et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med* 1999;341:1491-5.
- 8 Zangger E., Zuberbuhler D., Gehri M., Zellweger JP. Impact épidémiologique et social d'un cas de tuberculose d'une adolescente de la région de Lausanne. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:143.
- 9 Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ Jr. *Mycobacterium*. In: *Manual of clinical Microbiology*, Murray PR, ed., ASM 1999.
- 10 Zellweger JP. Diagnostic de la tuberculose: comment confirmer une suspicion clinique ou radiologique? *Med Hyg* 2002;60:2222-4.
- 11 McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002; 57:1010-4.
- 12 Hanna BA, Salfinger M, et al. *Microbiology*. In: *Tuberculosis*, Rom WN and Garay SN eds., Little, Brown, 1996.
- 13 Della-Latta Ph. *The Mycobacteriology Milestones*. *Laboratory Medicine* 1999;30:408-17.
- 14 Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:834-46.
- 15 American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:221-47.
- 16 Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-9.
- 17 Rieder H. Epidemiological basis of tuberculosis control. *Int Union against Tuberculosis and Lung Disease*. Paris:1999.
- 18 Al Zahrani K, Al Jahdali H, Menzies D. Does size matters? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 1419-22.
- 19 Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:621-5.
- 20 Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:15-21.