



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Facteurs associés à la non-conversion de la bacilloscopie après la phase d'attaque du traitement antituberculeux. Étude réalisée dans trois centres de prise en charge de la tuberculose au Sud Bénin



Factors associated with non-conversion of the direct smear after the initial phase of anti-tuberculous treatment. A study undertaken in three tuberculosis management centres in South Benin

G. Agodokpessi^{a,*}, A.P. Wachinou^{a,b}, B. Awanou^{a,b},
M. Gninafon^{a,b}

^a Centre national hospitalier et universitaire de pneumo-physiologie, BP 321, Cotonou, Bénin

^b Faculté des sciences de la santé, Cotonou, Bénin

Reçu le 22 mai 2017 ; accepté le 7 juin 2017

Disponible sur Internet le 16 mai 2018

MOTS CLÉS

Tuberculose ;
Traitement
d'attaque ;
Non conversion
bacilloscopique ;
Facteurs associés ;
Afrique
subsaharienne

Résumé L'objectif de ce travail était de décrire le profil des patients tuberculeux pris en charge en condition de routine et présentant une non-conversion de la bacilloscopie après la phase d'attaque du traitement antituberculeux ainsi que d'analyser les facteurs associés à cette dernière. À cette fin, une étude transversale rétrospective à visée descriptive et analytique a été menée sur une population constituée d'adultes atteints de tuberculoses pulmonaires bacillifères (TPB) entre 2013 et 2014 dans trois villes du sud Bénin (Cotonou, Porto-Novo et Abomey). Les données des patients concernés (TBP+) ont été comparées à celles des autres patients (TBP-). Une analyse multivariée par régression logistique a été effectuée. Sur 1989 (94 %) des cas recensés, 305 (15,3 %) étaient TPB+, avec des différences significatives entre les

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : aggildas@yahoo.fr (G. Agodokpessi).

viles. L'âge moyen était respectivement (38 ± 13 ans vs 34 ± 12 ans, $p=0,091$) pour les TPB+ et les TPB-. Au terme de l'analyse multivariée, les facteurs associés à la non conversion étaient la forte charge bacillaire (≥ 10 BAAR/champ microscopique) au moment du diagnostic, le statut VIH+, et l'issue défavorable à la fin du traitement antituberculeux. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi spécifique.

© 2017 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Tuberculosis;
Initial treatment;
Smear
non-conversion;
Associated factors;
Sub-saharan Africa

Summary The objective of this work was to describe the profile of routinely managed tuberculosis patients whose sputum smear did not become negative after the initial phase of anti-tuberculous treatment and to analyze the factors associated with this. With this aim a cross-sectional, retrospective, descriptive and analytical study was carried out in a population of adults with pulmonary tuberculosis (PTB) between 2013 and 2014 in three cities in southern Benin (Cotonou, Porto-Novo and Abomey). The data of the patients who did not convert (PTB+) were compared with those who did (PTB-). A multivariate logistic regression analysis was performed. In 1989 (94%) of the cases, 305 (15.3%) were TPB+ with significant differences between the cities. The mean age was 38 ± 13 years vs 34 ± 12 years, respectively, for PTB+ and PTB-, $P=0.091$. At the end of the multivariate analysis, the factors associated with non-conversion were: high bacillary load (≥ 10 AFB/microscopic field) at diagnosis, HIV+ status, and adverse outcome at the end of anti-tuberculous treatment. These patients should be monitored carefully.

© 2017 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La surveillance bactériologique au cours du traitement antituberculeux est capitale. La culture de l'expectoration est certes nécessaire mais elle ne peut être obtenue dans de nombreux pays à ressources limitées. Malgré le développement de nouveaux outils diagnostiques, notamment moléculaires, la bacilloscopie reste un examen incontournable dans le suivi au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire [1,2]. Ce suivi repose sur trois séries de contrôle : la première à deux ou trois mois, la seconde à cinq mois, puis la dernière à la fin du traitement à six ou huit mois, selon qu'il s'agisse d'un régime court de six mois pour les nouveaux cas ou long, de huit mois, pour les retraitements. Dans les conditions de routine, le résultat de ce premier contrôle après la phase d'attaque n'implique pas de décision thérapeutique particulière [3]. Quel que soit le résultat de ce premier contrôle bacilloscopique, la phase de consolidation (continuation) est mise en route. C'est seulement le résultat des contrôles bacilloscopiques du 5^e ou du 8^e mois selon le cas qui implique une décision thérapeutique. Si cette méthode, dans les conditions de routine de santé publique, trouve sa justification, il serait intéressant dans une stratégie centrée sur le patient comme le recommande la stratégie « Mettre fin à la tuberculose » [3] dans son pilier 1 « Soins et prévention intégrés, centrés sur le patient », d'anticiper sur les résultats de ce contrôle pour garantir une issue favorable du traitement. Quel est le profil des patients qui présentent une non conversion de la

bacilloscopie après la phase d'attaque ? Cette non conversion de la bacilloscopie ne serait-elle pas prédictive de l'issue du traitement antituberculeux ? C'est pour répondre à cette préoccupation que nous avons initié la présente étude dont l'objectif général était de décrire les facteurs associés à la non-conversion de la bacilloscopie après la phase d'attaque du traitement antituberculeux, dans les conditions de routine au Sud Bénin. Plus spécifiquement, il s'agissait de :

- décrire le profil des patients qui présentent une non-conversion de la bacilloscopie après la phase d'attaque ;
- comparer les issues de traitement des patients concernés avec ceux non concernés ;
- analyser les facteurs associés à la non-conversion de la bacilloscopie après la phase d'attaque ;
- proposer des mesures pour une meilleure prise en charge de ces cas.

Matériels et méthode

Cette étude a été menée dans les centres de dépistage et de traitement de la tuberculose des trois grandes villes du sud Bénin que sont le Centre national hospitalier et universitaire de pneumo-phtisiologie de Cotonou, le centre hospitalier de pneumo-phtisiologie d'Akron à Porto-Novo, puis le Centre de dépistage et de traitement de la commune d'Abomey-Calvi. Ces trois structures enregistrent en moyenne plus de 80 % de l'ensemble des cas de tuberculose du pays.

Méthode

Nature et durée

Il s'agissait d'une étude transversale rétrospective à visée descriptive et analytique. Elle portait sur une durée de 2 ans entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2014.

Population de l'étude

Ont été inclus dans cette étude les données des patients adultes (âge ≥ 15 ans) enregistrés et traités pour une tuberculose pulmonaire bacillifère (TPB). Au moment du diagnostic avant le début du traitement antituberculeux, la charge bacillaire était précisée suivant 4 modalités réparties en deux groupes :

- faible :
 - \pm (moins de 1 BAAR/champ microscopique mais plus de 5 BAAR sur la lame),
 - + (1 à 9 BAAR/champ microscopique) ;
- forte :
 - ++ (10 à 99 BAAR/champ microscopique),
 - +++ (plus de 100 BAAR/champ microscopique).

Dans cette population, on distinguait les nouveaux patients (1^{er} épisode) et les patients déjà traités (2^e épisode ou plus avec tous un test Xpert MTB/RIF positif, sensible à la rifampicine, suivant les recommandations nationales).

La sérologie VIH avait été réalisée par un test immuno-enzymatique (Elisa). Les échantillons séropositifs ont été confirmés par un test discriminatoire HIV1/2 (Génie II HIV1/HIV2[®], Biorad, France).

Les patients dont la sérologie VIH était restée indéterminée ont été exclus de l'étude. Tous les patients avaient reçu le traitement antituberculeux suivant les recommandations nationales [1]. Le traitement des nouveaux patients associait pendant la phase d'attaque de deux mois l'association rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol et pendant la phase de consolidation de quatre mois l'association rifampicine et isoniazide (2RHZE/4RH). Le régime de retraitement destiné aux patients déjà traités durait huit mois et comportait deux phases : une phase d'attaque et une phase de consolidation. La phase d'attaque durait trois mois dont deux mois avec l'association rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol et streptomycine (2RHZES) et un mois avec l'association rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol (RHZE). La phase de consolidation de cinq mois comportait l'association rifampicine, isoniazide et éthambutol (5RHE), soit, pour les patients déjà traités (2RHZES/1RHZE/5RHE). En cas de coinfection tuberculose et VIH (TB/VIH), le patient bénéficiait systématiquement d'une chimioprophylaxie par cotrimoxazole (CTM) pour la prévention des autres infections opportunistes.

Pour le contrôle bacilloscopique après la phase d'attaque, un seul frottis était réalisé et le résultat était consigné dans le registre (négatif ou positif) ; les patients dont le résultat de ce contrôle n'était pas disponible ont été exclus.

Les issues de traitement étudiées étaient celles obtenues à la fin du traitement antituberculeux. L'issue favorable désignait le succès thérapeutique, c'est-à-dire la négativité

de la bacilloscopie successivement au 5^e et au 6^e mois pour les nouveaux patients et au 8^e mois pour les cas déjà traités. L'issue défavorable désignait les échecs, les décès et les patients perdus de vue. L'échec désignait le cas d'un patient TPB qui, à la fin du 5^e ou du 6^e mois de traitement pour les nouveaux patients ou à la fin du 8^e mois pour les patients déjà traités, présentait une bacilloscopie positive. Tous les patients concernés par cette issue (échec) avaient bénéficié d'un test Xpert MTB/RIF pour apprécier s'il s'agissait d'une souche de bacilles atypiques ou de bacilles typiques (*Mycobacterium tuberculosis*) dont la sensibilité à la rifampicine était appréciée. La souche est dite résistante si la résistance à la rifampicine est détectée ; dans le cas contraire, il s'agissait de bacilles sensibles.

Le décès désignait le cas d'un patient décédé à n'importe quel moment au cours du traitement antituberculeux. Le « perdu de vue » désignait le cas d'un patient qui, en cours de traitement, le jour de l'analyse de cohorte, était perdu de vue depuis au moins deux mois.

Échantillonnage

Il était de type consécutif et basé sur les registres de la tuberculose des centres d'étude.

Procédure de collecte des données

Les données des patients étaient obtenues à partir des registres de la tuberculose des centres et directement saisies dans la base de données.

Les variables étudiées étaient :

- les caractéristiques sociodémographiques : âge et sexe ;
- les caractéristiques cliniques : le type de patient (nouveaux patients ou patients déjà traités) ;
- les caractéristiques biologiques : le statut VIH, la charge bacillaire au moment du diagnostic et l'issue du traitement (favorable ou défavorable).

Analyse statistique

La double saisie des données a été effectuée à l'aide du logiciel EpiData Entry 3.1. Les analyses ont été réalisées au moyen de EpiData Analysis V2.2.2.182 et d'IMB SPSS Statistics 20. Dans l'analyse bivariée, on a utilisé le test Chi² de Pearson ($\times 2$ P) pour évaluer les associations de facteurs sélectionnés avec la non conversion des frottis à deux mois de traitement. Toutes les variables s'avérant statistiquement significatives ($p < 0,05$) suite à l'analyse bivariée ont été proposées pour une inclusion dans l'analyse de régression logistique pas à pas descendante. La variable âge a été introduite dans le modèle sous forme catégorielle (de 15–24 ans ; 25–34 ans ; 35–44 ans ; 45–54 ans ; 55–64 ans ; 65 ans et plus). L'âge n'a pas été utilisé en continu parce que, sous cette forme, il ne reflétait pas le comportement des données en analyse descriptive. Pour les catégories d'âge, nous avons créé leurs variables indicatrices avec comme catégories de référence, la catégorie de 15 à 24 ans. Le modèle final incluait les facteurs ayant un $p < 0,05$. Les odds ratio ajustés (ORa) sont présentés pour montrer la force des associations.

Tableau 1 Répartition de la positivité de la bacilloscopie selon les caractéristiques de la population étudiée.

	Frottis après phase d'attaque		Total	p
	Positif (%)	Négatif (%)		
<i>Centre de prise en charge</i>				< 0,0001
Abomey- Calavi	21 (5,6)	352 (94,4)	373 (100,0)	
Porto-Novou	61 (12,4)	431 (87,6)	492 (100,0)	
Cotonou	223 (19,8)	901 (80,2)	1124 (100,0)	
<i>Sexe</i>				0,410
Masculin	207 (15,8)	1102 (84,2)	1309 (100,0)	
Féminin	98 (14,4)	582 (85,6)	680 (100,0)	
<i>Âge (en années)</i>				< 0,0001
15–24	37 (9,4)	355 (90,6)	392 (100,0)	
25–34	97 (14,2)	588 (85,8)	685 (100,0)	
35–44	89 (18,1)	402 (81,9)	491 (100,0)	
45–54	45 (16,5)	227 (83,5)	272 (100,0)	
55–64	18 (20,0)	72 (80,0)	90 (100,0)	
65 et +	19 (32,2)	40 (67,8)	59 (100,0)	

Tableau 2 Répartition de la positivité de la bacilloscopie selon les caractéristiques cliniques.

	Frottis après phase d'attaque		Total	p
	Positif (%)	Négatif (%)		
<i>Charge bacillaire au diagnostic</i>				< 0,0001
Faiblement positive	62 (9,8)	572 (90,2)	634 (100,0)	
Fortement positive	243 (17,9)	1112 (82,1)	1355 (100,0)	
<i>Type de patient</i>				0,057
Nouveaux patients	288 (15,8)	1535 (84,2)	1823 (100,0)	
Déjà traités	17 (10,2)	149 (89,8)	166 (100,0)	
<i>Sérologie VIH</i>				< 0,0001
Positive	66 (21,1)	247 (78,9)	313 (100,0)	
Négative	239 (14,3)	1437 (85,7)	1676 (100,0)	

Considérations éthiques

Le protocole de ce travail a reçu l'approbation du comité de recherche opérationnelle du Programme national contre la tuberculose (PNT) du Bénin et les résultats et suggestions de l'étude ont été présentés aux responsables du PNT Bénin.

Résultats

Sur 2100 cas de TPB adultes recensés, huit avaient une sérologie VIH indéterminée ou non faite, 103 frottis étaient non faits après la phase intensive ; 1989 cas (94 %) ont donc été analysés. Parmi eux, 305 (15,3 %) présentaient une non-conversion après la phase d'attaque du traitement.

Profil des patients avec non-conversion après la phase intensive

Il a été noté une disparité significative de la fréquence de la non-conversion entre les centres de prise en charge. L'âge moyen des patients avec non-conversion et des autres patients était respectivement de 38 ± 13 ans et de

34 ± 12 ans ($p=0,091$). Il existait un gradient âge et non-conversion de la bacilloscopie (Tableau 1).

La non-conversion de la bacilloscopie était plus élevée en cas de charge bacillaire forte au moment du diagnostic, chez les nouveaux patients et chez ceux VIH+ (Tableau 2).

Issues de traitement

En cas de non-conversion de la bacilloscopie, le taux de succès thérapeutique était plus faible et les issues de traitement plus souvent défavorables (Tableau 3). Il n'y avait pas de différence des taux de bacilles résistants entre les deux groupes (Tableau 4).

Facteurs associés

La régression logistique pas à pas descendante a montré qu'après contrôle sur les autres variables, seul le sexe a été rejeté du modèle. Toutes les autres variables étaient des facteurs pronostiques associés à la non-conversion de la bacilloscopie. Elle multipliait par 3,08 de risque d'avoir une issue défavorable à la fin de traitement (Tableau 5).

Tableau 3 Non-conversion de la bacilloscopie et issues de traitement.

Issue thérapeutique	Frottis après phase d'attaque		Total	p
	Positif (%)	Négatif (%)		
<i>Succès thérapeutique</i>	263 (86,2)	1597 (94,8)	1860 (93,5)	< 0,0001
<i>Défavorable</i>	42 (13,8)	87 (5,2)	129 (6,5)	
Échec	28 (66,7)	28 (32,2)	56 (43,4)	0,001
Décès	6 (14,3)	26 (29,9)	32 (24,8)	
Perdu de vue	8 (19,0)	33 (37,9)	41 (31,8)	

Tableau 4 Répartition des souches de bacilles dans le groupe des patients déclarés en échec.

	Frottis après phase d'attaque		Total	p
	Positif ^a (%)	Négatif (%)		
<i>Échec</i>	26 (100,0)	28 (100,0)	54 (100,0)	
Bacilles résistants	4 (15,4)	5 (17,9)	(16,7)	> 0,999
Bacilles sensibles	22 (84,6)	23 (82,1)	45 (83,3)	

^a 02 cas atypiques.

Tableau 5 Facteurs associés à la non-conversion de la bacilloscopie.

	OR [IC 95 %]	p
<i>Centre de prise en charge</i>		
Abomey-Calavi	Ref	—
Porto-Novo	2,32 [1,38–3,91]	0,002
Cotonou	4,65 [2,90–7,47]	< 0,001
<i>Sexe</i>		
Féminin	Ref	—
Masculin	1,04 [0,79–1,37]	0,755
<i>Âge (en années)</i>		
15–24	Ref	—
25–34	1,52 [1,01–2,30]	0,044
35–44	2,07 [1,35–3,18]	0,001
45–54	1,86 [1,15–3,03]	0,011
55–64	2,77 [1,46–5,24]	0,002
65 et +	4,74 [2,42–9,31]	< 0,001
<i>Charge bacillaire au diagnostic</i>		
Faiblement positive	Ref	—
Fortement positive	2,54 [1,86–3,47]	< 0,001
<i>Type de patient</i>		
Déjà traités	Ref	—
Nouveaux patients	1,83 [1,07–3,13]	0,027
<i>Sérologie VIH</i>		
Négative	Ref	—
Positive	1,55 [1,11–2,14]	0,008
<i>Issue défavorable</i>		
Non	Ref	—
Oui	3,08 [2,2]	< 0,001

Discussion

Cette étude évalue la prise en charge de la tuberculose bacillifère et sa surveillance dans une approche centrée sur le patient pour une anticipation sur l'issue du traitement et une amélioration continue des performances. De par sa nature rétrospective, notre étude comporte une limite liée au recueil des données. En conséquence, on pourrait se poser la question de savoir si les patients des deux groupes ont bénéficié de la même qualité de suivi. Cependant, dans le PNT du Bénin, la prise en charge de la tuberculose étant standardisée, les données sont habituellement recueillies en routine de façon stéréotypée et ce biais, s'il existe, nous paraît minime. Certaines données, notamment les caractéristiques socio-économiques, l'indice de masse corporelle, le tabagisme et les autres comorbidités en dehors du VIH, qui ne sont pas consignées en routine dans le registre de la tuberculose, n'ont pas été prises en compte dans ce travail. Cette étude a également souffert de l'absence des résultats de la culture des expectorations. La fréquence de non-conversion de la bacilloscopie observée dans notre étude était de 15,8 % chez des nouveaux patients et de 10,2 % chez les patients déjà traités, sans différence significative.

Très peu d'études se sont intéressées aux facteurs associés à la non-conversion de la bacilloscopie ; elles sont, de plus, d'une grande diversité méthodologique. À Yaoundé, Kuaban et al. [5] chez les nouveaux cas, d'âge moyen de 33 ans, a retrouvé une prévalence de non-conversion de 13,4 %, tandis qu'à Taipei (Taiwan), Wang et al. [6], chez des sujets d'âge plus élevé (58,6 ans) ont retrouvé une prévalence de 11,1 %. Cette comparaison avec certaines études reste à nuancer avec les régimes de traitement utilisés ; un élément important de cette comparaison reste les comorbidités. En dehors du VIH, identifié dans notre étude et également retrouvé dans la plupart des études, d'autres auteurs ont identifié le diabète comme principal facteur de risque [7] ; en effet, le diabète multiplie par quatre

le risque de non-conversion de la bacilloscopie. Parmi les autres comorbidités retrouvées avec une différence significative, figure le tabagisme actuel [8,9] ; les fumeurs sont par ailleurs moins adhérents au traitement antituberculeux [10]. Parmi les autres facteurs moins significatifs, on note l'absence de gain pondéral et l'absence de détersion des images radiologiques [11].

Dans la prise en charge en routine au Bénin, les patients tuberculeux présentant des comorbidités sont référés vers les centres spécialisés, ce qui expliquerait la fréquence élevée de patients de ce type dans ces structures et donc la fréquence de positivité de la bacilloscopie dans les centres historiques de prise en charge du pays que sont le CNHU-PP à Cotonou et le CHPP d'Akron à Porto Novo.

La forte charge bacillaire lors du diagnostic, elle-même conséquence de la cavitation du parenchyme, est retrouvée dans la quasi-totalité des études [5–10,12] et pourrait être une cause de retard au diagnostic, conséquence du retard à la consultation et du retard au soin, retrouvé dans une précédente étude [13].

La non-conversion de la bacilloscopie après la phase d'attaque du traitement est prédictive de l'issue défavorable du traitement antituberculeux. Ce constat a été fait également à Yaoundé [4] ainsi qu'à Taipei [6]. Pour certains auteurs [2,14], il s'agit d'un facteur d'éclosion de la multi-résistance et il est indiqué de réaliser à ce moment un test moléculaire pour ajuster le traitement, même si ce constat n'a pas été confirmé par notre étude. La connaissance des facteurs de risque reste capitale pour les responsables de la lutte antituberculeuse au sein des programmes. Ceci devrait impliquer des réformes profondes de l'organisation actuelle de la prise en charge. La pratique systématique du test Xpert MTB/RIF ainsi que la culture et le traitement entièrement supervisé pendant pour toute sa durée devraient permettre d'améliorer les résultats. Si cette pratique ne pouvait être généralisée pour ce type de patients du fait des difficultés organisationnelles en rapport avec la faiblesse du système de santé, ces patients devraient bénéficier d'un suivi médical à la carte et prenant en compte ces facteurs identifiés.

Conclusion

Les patients qui ont une non-conversion de la bacilloscopie après la phase d'attaque du traitement antituberculeux présentent des caractéristiques spécifiques : une forte charge bacillaire lors du diagnostic et la présence de comorbidités, dont la séropositivité pour le VIH. Ces facteurs sont prédictifs d'une issue défavorable, notamment de l'échec du traitement. Devant la positivité du contrôle de la bacilloscopie, il convient, dans une approche standardisée, de trouver les moyens d'offrir des soins à la carte à ce type de patients. En particulier, des moyens devraient être mis à la disposition des programmes pour permettre la réalisation des cultures en routine.

Remerciements

Remerciements à Wilfried Bekou et Marius Esse, data manager dans la réalisation de ce travail.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ait-Khaled N, Alarcon E, Armengol R, et al. Management of tuberculosis: a guide to the essentials of good practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2010.
- [2] TB CARE I. International standards for tuberculosis care. Edition 3 The Hague: TB CARE I; 2014.
- [3] Direction nationale de la protection sanitaire, ministère de la Santé. Programme national contre la tuberculose. In: Bénin : guide du programme national contre la tuberculose. 3^e édition Cotonou: Direction nationale de la protection sanitaire, ministère de la santé; 2006 [56p].
- [4] Organisation mondiale de la santé. Mise en œuvre de la stratégie pour mettre fin à la tuberculose : points essentiels. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2016 [Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO, Implementing the end TB strategy: the essentials].
- [5] Kuaban C, Bame R, Mouangue L, et al. Non conversion of sputum smears in new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Yaoundé, Cameroon. *East Afr Med J* 2009;86:219–25.
- [6] Wang JY, Lee LN, Yu CJ, et al. Factors influencing time to smear conversion in patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Respirology* 2009;14:1012–9.
- [7] Shariff NM, Safian N. Diabetes mellitus and its influence on sputum smear positivity at the 2nd month of treatment among pulmonary tuberculosis patients in Kuala Lumpur, Malaysia: a case control study. *Int J Mycobacteriol* 2015;4: 323–9.
- [8] Pefura-Yone EW, Kengne AP, Kuaban C. Non-conversion of sputum culture among patients with smear positive pulmonary tuberculosis in Cameroon: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2014;14:138.
- [9] Masjedi MR, Hosseini M, Aryanpur M, et al. The effects of smoking on treatment outcome in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017;21: 351–6.
- [10] Underner M, Perriot J, Peiffer G, et al. Tabagisme et observance du traitement antituberculeux. *Rev Mal Respir* 2016;33:128–44.
- [11] How SH, Kuan YC, Ng TH, et al. Monitoring treatment response in sputum smear positive pulmonary tuberculosis patients: comparison of weight gain, sputum conversion and chest radiograph. *Malays J Pathol* 2014;36:91–6.
- [12] Azarkar Z, Sharifzadeh G, Ebrahimzadeh A, et al. Time to sputum smear conversion in smear-positive pulmonary tuberculosis patients and factors for delayed conversion. *Iran J Med Sci* 2016;41:44–7.
- [13] Agodokpessi G, Ade G, Ade S, et al. Management of tuberculosis and HIV co-infection in Cotonou, Benin. *Med Mal Infect* 2012;42:561–6.
- [14] Mohd Shariff N, Shah SA, Kamaludin F. Previous treatment, sputum-smear nonconversion, and suburban living: the risk factors of multidrug-resistant tuberculosis among Malaysians. *Int J Mycobacteriol* 2016;5:51–8.