

Facteurs d'échec au traitement antituberculeux à Antananarivo : étude cas-témoins

Failure factors of tuberculosis treatment in Antananarivo : case-control study

E.J. Rakotonirina (1,2)*, A.S. Razafimanampy (1), V. Mandrosovololona (1,2),
H. Rakotomanana-Razafintsalama (1), H.W.F. Randriamarotia (3),
J. Ranjalahy Rasolofomanana (1,2), J.D.M. Rakotomanga (1,2)

(1) Institut National de Santé Publique et Communautaire, Antananarivo, Madagascar

(2) Département Santé Publique, Faculté de Médecine, Antananarivo, Madagascar

(3) Centre Hospitalier Universitaire, Antananarivo, Madagascar

Résumé

Introduction. L'échec au traitement antituberculeux pourrait constituer une porte d'entrée vers la résistance aux antituberculeux. L'objectif est de déterminer le profil socio-économique des tuberculeux ayant échoué leur traitement et à identifier les déterminants de cet échec.

Méthode. Il s'agit d'une étude cas-témoins menée du 1^{er} janvier 2006 au 31 juillet 2009. Les cas (n=54) sont des patients traités pour tuberculose pulmonaire à microscopie positive et qui ont échoué leur traitement. Pour chaque cas, 2 témoins (ceux qui ont réussi le traitement) ont été choisis. Une interview individuelle a été procédé pour identifier les facteurs déterminants.

Résultats. Le sex-ratio est 2,9 et l'âge moyen (\pm écart-type) est 35,6 (\pm 11,5) ans. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen des cas est significativement inférieur à celui des témoins (16,5 versus 17,6 ; $p=0,001$) au début du traitement. Les cas perdent de poids alors que les témoins en gagnent environ 5,3 kg durant le traitement. L'éthylisme et le tabagisme ont été beaucoup plus rencontrés chez les cas. L'interruption du traitement est associée significativement à l'échec (OR : 14,1 [4,5-44,3]).

Conclusion. Ces facteurs d'échec au traitement antituberculeux doivent être considérés lors de la conception de nouvelles stratégies de lutte contre la tuberculose.

Mots clés: tuberculose, échec au traitement, Antananarivo

Abstract

Introduction. The failure to tuberculosis treatment could lead to drug resistance. The study aimed to determine the socioeconomic profile of patients who present treatment failure and to identify the failure factors.

Methods. It is a case-control study conducted from 1 January 2006 to July 31, 2009. Cases (n = 54) were patients with smear-positive pulmonary tuberculosis for whom treatment was failed. For each case, two controls (those who had succeeded the treatment) were chosen. Individual interviews were conducted to identify failure factors.

Results. The sex ratio was 2.9 and the mean age (\pm SD) was 35.6 (\pm 11.5) years. The Body Mass Index of cases is significantly lower than controls (16.5 versus 17.6, $p = 0.001$) at the beginning of treatment. The cases lost weight but controls earn about 5.3 kg during treatment. Regarding cases, the alcoholism and smoking were more encountered. Treatment interruption was significantly associated with failure (OR: 14.1 [4.5-44.3]).

Conclusion. These failure factors to tuberculosis treatment should be considered when designing new strategies against tuberculosis.

Key words: tuberculosis, failure to tuberculosis treatment, Antananarivo

Introduction

Au début des années 1990, l'Organisation Mondiale

de la Santé (OMS) a recommandé la stratégie thérapeutique DOTS (Traitement Directement Observé de courte durée) pour la tuberculose [1]. Madagascar a

* Auteur correspondant: E.J. Rakotonirina (juliorakotonirina@yahoo.fr)

adopté cette stratégie depuis 1995 et a mis sur pied le Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNT). Le traitement et les examens des crachats sont pris en charge à 100% [2]. Cependant, des problèmes thérapeutiques sont rencontrés et parmi eux l'échec du traitement antituberculeux [3]. Selon l'OMS, un cas d'échec correspond à un patient sous traitement et qui présente des frottis positifs après cinq mois ou plus de traitement [4]. A Madagascar, 20 810 nouveaux-cas de tuberculose ont été déclarés en 2008, dont 74% des TPM+ et 1% des échecs parmi lesquels la région Analamanga a enregistré le plus grand nombre de cas (12%) [5]. Ce constat nous a incité à entreprendre une étude des patients en échec au traitement antituberculeux. Ainsi, les objectifs de cette étude consistent à déterminer le profil socio-économique des tuberculeux ayant échoué leur traitement et à identifier les déterminants de l'échec du traitement antituberculeux.

Méthodologie

La présente étude « Cas-Témoins » a été réalisée dans 29 centre de diagnostic et de traitement (CDT) dans la Région Analamanga, pendant la période du 1^{er} janvier 2006 au 31 juillet 2009. Elle vise les sujets traités pour tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive (TPM+). Les cas sont représentés par les patients à bacilloscopie positive lors du contrôle du 5^{ème} ou du 7^{ème} mois de traitement et dont l'éventuelle interruption du traitement n'a pas dépassé deux mois consécutifs. Les témoins sont constitués par des patients dans le même intervalle de traitement que les cas, présentant une bacilloscopie négative au bout du 7^{ème} mois de traitement. Ces critères suivent les définitions internationales pour la lutte contre la tuberculose recommandées par l'OMS [6].

Une approche « 2 témoins pour un cas » a été choisie. Les cas ont été retenus de manière exhaustive dans les 29 CDT et les témoins ont été pris pour chaque cas dans le même CDT où le cas a suivi son traitement. Ces témoins ont été appariés avec l'âge et le genre du cas. Au total, 54 cas et 108 témoins ont fait l'objet d'une interview individuel. Les paramètres étudiés ont été : l'âge, le genre, la profession, le nombre de personnes au foyer, les habitudes toxiques, l'antécédent de traitement antituberculeux antérieur, le déroulement du traitement antituberculeux, le délai d'apparition de l'échec du traitement, un indice de masse corporelle (IMC), la bacilloscopie des crachats, les pathologies associées, le statut sérologique au VIH, l'habitat et le revenu mensuel.

Résultats

Parmi les districts de la région Analamanga, Antananarivo ville a enregistré le plus de cas d'échec de traitement antituberculeux (44,5%), suivie par le district d'Antananarivo Antsimondrano (37%). Le district d'Andramasina n'a enregistré aucun cas d'échec de traitement. Les 72,2% des cas ont présenté un échec au 5^{ème} mois de traitement. Il a été observé une prédominance masculine (sex-ratio=2,9) et que le plus jeune patient en situation d'échec au traitement est âgé de 14 ans et le plus âgé est de 64 ans. L'âge moyen (\pm écart-type) est de 35,6 (\pm 11,5) ans (Tableau 1).

Tableau 1. Répartition des cas selon le genre, la tranche d'âge et l'apparition de l'échec

	Masculin n (%)	Féminin n (%)	Total n (%)
Age (ans)			
Moins de 15	1 (2,5)	0 (0)	1 (1,9)
[15 - 25[5 (12,5)	3 (21,4)	8 (14,8)
[25 - 35[13 (32,5)	3 (21,4)	16 (29,6)
[35 - 45[11 (27,5)	5 (35,7)	16 (29,6)
[45 - 54[7 (17,5)	3 (21,4)	10 (18,5)
54 et plus	3 (7,5)	0 (0)	3 (5,6)
Diagnostic d'échec			
Au 5 ^{ème} mois	32 (80)	7 (50)	39 (72,2)
Au 7 ^{ème} mois	8 (20)	7 (50)	15 (27,8)
Total	40 (74,1)	14 (25,9)	54 (100)

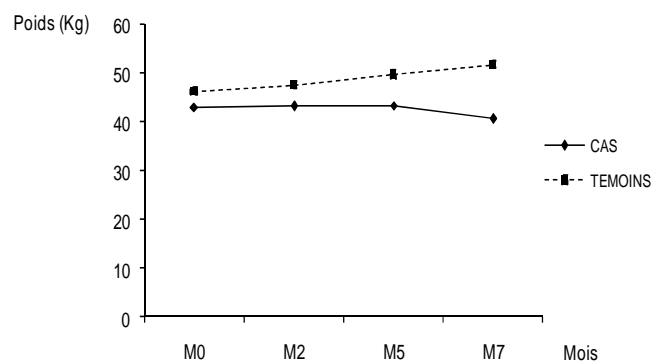


Figure 1. Evolution des poids moyens des cas et des témoins par rapport à la progression du traitement.

Tableau 2. Facteurs d'ordre quantitatif associés à l'échec au traitement antituberculeux

Valeur moyenne	Cas (n=54)	Témoins (n=108)	p-value
IMC au début du traitement (kg/m ²).	16,5 (±2,3)	17,6 (±1,9)	0,001
Poids au début du traitement (kg)	43,1 (±8,2)	46,3 (±7,7)	0,02
Personnes dans un foyer (n)	4,8 (±1,3)	4,7 (±1,3)	0,64
Personnes dans la même chambre à coucher (n)	3,4 (±1,2)	3,3 (±1,2)	0,61
Volume de la chambre à coucher (mm ³)	45,3 (±23,8)	43,0 (±11,9)	0,41

Tableau 3. Facteurs d'ordre qualitatif associés à l'échec au traitement antituberculeux

	Cas (n=54)	Témoins (n=108)	OR [IC _{95%}]
Ethylique			
Oui	22 (40,7%)	22 (20,4%)	2,7 [1,3 – 5,5]
Non	32 (59,3%)	86 (79,6%)	
Tabagique			
Oui	37 (68,5%)	40 (37,0%)	3,7 [1,9 – 7,4]
Non	17 (31,5%)	68 (63,0%)	
Traitement irrégulier			
Oui	19 (35,2%)	4 (3,7%)	14,1 [4,5 – 44,3]
Non	35 (64,8%)	104 (96,3%)	
Cuisine dans la même chambre du malade			
Oui	21 (38,9)	24 (22,2)	2,2 [1,1 – 4,5]
Non	33 (61,1)	84 (77,8)	
Profession demandant effort physique intense*			
Oui	9 (17,3%)	12 (11,5%)	1,7 [0,7 – 4,3]
Non	43 (82,7%)	96 (88,5%)	

* Données manquantes chez 2 cas et 4 témoins

La majorité des malades vivent à moins de 1 kilomètre du CDT et plus de 70% d'entre eux vivent en zone rurale. La proportion des sujets ayant un IMC inférieur à la normale parmi les cas est supérieure à celle parmi les témoins. Dès le début du traitement, l'IMC moyen des cas est significativement inférieur à celui des témoins. Le nombre de sujets habitant le même toit que le malade et le volume de la chambre à coucher ne déterminent pas l'apparition de l'échec (Tableau 2).

Le gain de poids moyen chez les témoins, durant le traitement, avoisine les 5,3 kg. Pour les cas, le poids reste stationnaire jusqu'au 5^{ème} mois de traitement pour descendre rapidement (Figure 1). Les 40,7% des cas ont eu un antécédent éthylique, contre la moitié chez les témoins. La persistance de la prise d'alcool pendant le traitement a diminué chez les cas (9,3%) et aucun chez les témoins. L'antécédent tabagique a

concerné 68,5% des cas et 37% des témoins. En outre, 31,5% des cas sont restés tabagiques contre 19,4% chez les témoins.

Aucun des témoins n'a eu de traitement antituberculeux antérieur, ils sont tous, en effet, des nouveaux cas. Toutefois, 11 cas (20,4%) ont déjà reçu un traitement antituberculeux auparavant, dont 7 cas de rechute et 4 cas de reprise de traitement. L'interruption du traitement a déterminé significativement l'apparition d'échec au traitement (Tableau 3). Parmi les 19 cas ayant interrompu leur traitement, 10 n'ont pas pris de médicaments pendant plus d'une semaine à 45 jours, contre moins d'une semaine pour les 4 témoins. La durée moyenne de l'interruption a été de 13 jours chez les cas contre 3 jours chez les témoins. Les 52,6% des cas ont interrompu leur traitement lors de la phase de continuation. La raison principale (68,4%) a été l'im-

possibilité de passer au CDT. Parmi les personnes interviewées, une seule personne, appartenant au groupe des cas, a présenté un diabète qui a été diagnostiqué en même temps que la tuberculose. En outre, l'absence de sérologie VIH chez 94,4% des cas et chez 97,2% des témoins est déplorable. Pour ceux qui ont fait le test, les résultats se sont tous avérés négatifs. Il a été montré que les conditions de l'habitat ainsi que l'utilisation de buche comme moyen de combustible ne déterminent pas l'apparition d'échec au traitement. Toutefois, il a été observé que la cuisine à l'intérieur de la maison constitue un facteur associé à l'échec au traitement (Tableau 3). Bien que la différence ne soit pas significative, les personnes travaillant avec un effort physique intense sont en plus grande proportion chez les cas (17,3%) que chez les témoins (11,5%). Par ailleurs, la proportion des personnes ayant un travail intellectuel semble comparable dans les deux groupes de population. Le nombre d'heures de travail par semaine ne détermine pas l'apparition de l'échec au traitement. Il a été constaté que l'arrêt de travail pendant le traitement concernait 26% des cas et 15% des témoins. Les cas ont un revenu mensuel moyen largement inférieur à celui des témoins ($p < 0,001$).

Discussion

La majorité des cas ont été déclarés comme échec au 5^{ème} mois de traitement. Cette situation pourrait être expliquée par le fait que les patients ayant effectué leurs bacilloscopies de contrôle jusqu'au 6^{ème} mois de traitement, qui demeuraient positifs ont été signalés comme échec au 5^{ème} mois. Ce phénomène a été rencontré au Malawi et il pourrait expliquer la fréquence significativement élevée de l'échec au 5^{ème} mois comparé à celui au 7^{ème} mois de traitement [7]. Les hommes ont été plus touchés par l'échec du traitement antituberculeux. En effet, en Afrique du Sud et en Syrie, il a été identifié qu'ils sont plus négligeant concernant leur santé et se préoccupent plus de travailler afin de subvenir aux besoins de leur famille [8,9]. En revanche, il semble qu'au Népal les stigmates sociaux de la tuberculose affectent plus les femmes que les hommes. Par conséquent, les femmes sont moins adhérentes au traitement et sont plus à risque d'échouer à leur traitement [1]. Toutefois, en Egypte, le genre ne semble pas influencer le résultat du traitement car l'éducation sanitaire ainsi que les examens médicaux sont les mêmes pour les hommes et les femmes [10].

L'échec du traitement antituberculeux concerne plus les patients âgés de 25 à 44 ans. Une étude réalisée en Afrique du Sud a montré que les jeunes adultes ont une plus grande difficulté à concilier le travail et le traitement antituberculeux. Ils sont donc plus exposés à une interruption de traitement qui constitue une source d'échec [8,11]. En outre, le taux d'échec du traitement chez les enfants en Inde n'est pas négligeable. Ce résultat pourrait être associé à un taux élevé d'enfants non vaccinés par le BCG [12]. Par ailleurs, à Taïwan, les personnes âgées de 60 ans et plus ont plus de risque d'échouer à leur traitement. Elles présentent souvent d'autres pathologies associées à la tuberculose, qui affaiblissent davantage leur immunité [13].

Il a été constaté que l'IMC des malades évalué au début du traitement a été inférieur à la normale et que tout au long du traitement, les cas au lieu de gagner du poids, en perdent. Lors d'une étude réalisée à Taïwan, les personnes ayant un poids initial plus faible avec moins de 50 kg présentaient plus de risque d'échouer à leur traitement. Ce phénomène pourrait être expliqué par le fait que ces personnes ont une immunité affaiblie et présentent des difficultés à combattre les infections [13,14]. Une étude réalisée en Tanzanie a montré que la plupart des patients n'ayant pas eu un résultat favorable lors d'un traitement antituberculeux, ont présenté un IMC moins de 18,5 kg/m² en début de traitement et en dessous de 16 au bout de 5 mois de traitement. Il a toutefois été indiqué que le gain de poids pendant le traitement ne constitue pas un indicateur fiable pour le pronostic thérapeutique [15]. Une étude réalisée à Madagascar a également indiqué qu'il est difficile de prédire précocement les malades qui vont échouer au traitement. Toutefois, il semblerait que l'allure de la courbe de poids pendant le traitement est très spécifique suivant l'issue de chaque malade [16].

L'alcoolisme pendant le traitement concernait uniquement les cas. Un résultat comparable a été retrouvé en Russie, montrant que l'abus d'alcool et l'augmentation du taux d'interruption de traitement sont intimement liés [17]. En effet, il semble que l'alcoolique tuberculeux est une personne indisciplinée, sans volonté, qui se soigne mal et court un plus grand risque d'interrompre le traitement [18].

Les patients tabagiques sont représentés en plus grand nombre chez les cas comparés aux témoins. Une étude réalisée au Maroc a montré une nette prévalence des anomalies respiratoires chez les fumeurs comparés aux anciens fumeurs et aux non fumeurs [8]. En effet, il semble que la réussite du traitement antitu-

berculeux chez les patients défailants respiratoires est faible [9]. Néanmoins, l'équipe d'Abal a constaté que le tabagisme n'influe pas le résultat du traitement, mais que la conversion des examens de crachat était plus retardée chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs [19].

L'analyse a constaté que 20,4% des patients ayant échoué à leur traitement ont déjà reçu un traitement antituberculeux antérieur. Une étude réalisée dans le sud de l'Inde a identifié que les patients ayant déjà été traités, étaient plus exposés à un échec du traitement comparé aux nouveaux-cas [10]. Il semble que ces patients ont 10 fois plus de risque de développer une tuberculose multirésistante [11]. En effet, les germes subissent une mutation qui les rend résistants aux médicaments, dont la restauration pourrait échouer [12].

Les 35,2% des cas et 3,7% des témoins ont interrompu leur traitement. Certains patients ont tendance à interrompre leur traitement une fois les symptômes disparus. Il est, en effet, difficile de maintenir la motivation du patient et de conduire jusqu'à son terme un traitement long [20]. Après une interruption de traitement, les germes subissent également une mutation qui les rend résistants aux médicaments concernés. Ainsi, la restauration de ce traitement ultérieurement risque d'échouer [12]. Les patients, non soutenus par leur famille avaient plus de risque d'interrompre leur traitement, et les difficultés financières auxquelles les familles font face augmentent encore plus la fréquence de la non observance thérapeutique [16]. Ce constat est retrouvé plus particulièrement dans les familles où c'est l'homme, chargé de subvenir aux besoins de sa famille, qui est malade [21].

La présente étude a également permis de constater que la durée moyenne de l'interruption est de 13 jours chez les cas, dont la majorité a interrompu leur traitement dans la phase de continuation. Une étude réalisée en Russie a montré que la fréquence d'interruption pendant la phase de continuation est plus importante et une interruption de traitement de 2 à 8 semaines avait un risque considérable d'aboutir à un échec [15].

Parmi toutes les personnes interviewées, seul un cas a présenté un diabète, diagnostiqué en même temps que la tuberculose. Toutefois, tous les malades n'ont pas bénéficié d'analyse de la glycémie. Les perturbations glucidiques peuvent induire une baisse des moyens de défense de l'organisme contre l'infection généralement et particulièrement la tuberculose [22]. Il semble que c'est le diabète type 2 qui a un effet négatif sur le résultat du traitement antituberculeux [9].

Les 5,6% des cas ont fait une sérologie VIH et les ré-

sultats se sont tous avérés négatifs. Un travail mené, en 2008, au Burkina Faso souligne que les patients présentant une co-infection tuberculose-VIH doivent prendre un nombre élevé de médicaments. Cette situation est responsable de l'apparition d'importants effets indésirables et d'importantes interactions médicamenteuses. Par conséquent, les patients présentant cette co-infection ont un plus grand risque d'interrompre leur traitement antituberculeux [20]. Par ailleurs, la prévalence du VIH/SIDA à Madagascar est encore faible. Une enquête épidémiologique sur la co-infection tuberculose-VIH a été réalisée en 2005 et a montré une séroprévalence du VIH chez les tuberculeux estimée à 0,9% dans tout Madagascar et 0,44% à Antananarivo [23].

La proportion des malades vivant à plus de 5 km du CDT n'est pas négligeable et la plupart d'entre eux vivent en zone rurale. Certains patients, dans la ville de Ho Chi Minh au Vietnam, ne veulent pas ou ne peuvent pas recevoir le traitement au centre de traitement, bien qu'ils comprennent la nécessité du traitement et soient conscients de sa gratuité. Particulièrement lorsque les heures d'ouverture correspondent aux heures normales de travail et/ou lorsque le centre de traitement est éloigné du domicile du malade. Cette inaccessibilité des centres de traitement démotive les malades et augmente la fréquence de l'interruption du traitement [24].

Conclusion

La connaissance de ces facteurs déterminant l'apparition de l'échec du traitement va permettre de concevoir une stratégie de lutte contre ce fléau. Pour être efficace et efficiente, cette stratégie fait appel à tous les acteurs sanitaires de tous niveaux, particulièrement les managers du PNT qui devrait faire figurer dans leur manuel que « le conseil » sur le dépistage de l'infection à VIH et le diabète doit être effectué systématiquement pour tous tuberculeux. Lors de chaque entretien avec les malades, les professionnels de santé devraient insister sur la nécessité de bien suivre le traitement. Cette approche constitue le seul garant d'une guérison individuelle et d'une sécurité collective.

Par ailleurs, l'implication effective des malades et de la communauté est souhaitable. D'autant plus que l'Organisation Mondiale de la Santé a recommandé, dans son document « The Global Plan to Stop Tuberculosis, 2005-2012 », l'appropriation du PNT par les malades et la communauté.

Références

1. Mathema B, Pande SB, Jochem K, *et al.* Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(10): 912-9.
2. Rasolofo V. Mycobactérium tuberculosis MDR, Etat des connaissances et données disponibles à Madagascar. Conférences scientifiques de l'IPM, 2003.
3. Harries AD, Nyirenda TE, Kemp JR, *et al.* Management and outcome of tuberculosis patients who fail treatment under routine program conditions in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(11): 1040-4.
4. Brunner LS, Smelzer SC, Doris S. Soins infirmiers en médecine et chirurgie. Affections des voies respiratoires inférieures et du parenchyme pulmonaire. Flammarion, 2005: 92.
5. Rakotonirina EJ, Ravaoarisoa L, Randriatsarafara FM, *et al.* Facteurs associés à l'abandon du traitement antituberculeux dans la ville d'Antananarivo Madagascar. *Santé Pub* 2009; 21(2): 139-46.
6. World Health Organisation. Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(3): 213-5.
7. Leménager J. Alcoolisme et tuberculose. *Semaine Médicale* 2001: 221-3.
8. Laraqui CH, Laraqui O, Rahhali A, *et al.* Prévalences des troubles respiratoires chez les travailleurs de deux centrales de fabrication de béton prêt à l'emploi au Maroc. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(11): 1051-8.
9. Wang CS, Yang CJ, Chen HC, *et al.* Impact of type 2 diabetes on manifestation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis. *Epidemiol Infect* 2009; 137(2): 203-10.
10. Apama SB, Reddy VC, Gokhale S, *et al.* In-vitro drug resistance and response to therapy in pulmonary tuberculosis patients under a DOTS program in South India. *Trans R Trop Med Hyg* 2009; 103(6): 564-7.
11. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61(2): 158-63.
12. Ghosn J, Wirden M, Ktorza N, *et al.* No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 2005; 19(15): 1691-4.
13. Singla R, Srinath D, Gupta S, *et al.* Risk factors for new pulmonary tuberculosis patients failing treatment under the revised national tuberculosis control program in India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(4): 521-6.
14. Bouvet E. Quels sont les problèmes posés par la tuberculose en France en 2003. *Méd Sc* 2003; 19(11): 1146-51.
15. Jakubowiak W, Bogorodskaya E, Borisov S, *et al.* Treatment interruption and duration associated with default among new patients with tuberculosis in six regions of Russia. *Int J Infect Dis* 2009; 13(3): 362-8.
16. Dodor EA, Afenyadu GY. Factors associated with tuberculosis treatment default and completion at the Effia-Nkwanta Regional Hospital in Ghana. *Trans R Trop Med Hyg* 2005; 99(11): 825-32.
17. Dooley KE, Tang T, Golub JE, *et al.* Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80(4): 634-9.
18. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, *et al.* Influences of diabetes on manifestations and outcome of pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(1): 74-9.
19. Abal AT, Jayakrishnan B, Panwer S, *et al.* Effect of cigarette smoking on sputum smear conversion in adults with active pulmonary tuberculosis. *Resp Med* 2005; 99(4): 415-20.
20. Nicolet G, Rochat T, Zellweger JP. Traitement de la Tuberculose. *Curriculum Forum Med Suisse* 2003; 22: 506-16.
21. Connolly C, Davies GR, Wilkinson D. Who fails to complete tuberculosis treatment? Temporal trends and risk factors for treatment interruption in a community-based directly observed therapy program in a rural district of South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(12): 1081-7.
22. Bouvet E. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003: 38-41.
23. Secrétariat exécutif du Comité national de lutte contre le VIH/Sida. Prévalence du VIH/SIDA à Madagascar. SE CNLS, 2006.
24. Buu TN, Lönnroth K, Quy HT. Initial defaulting in the National Tuberculosis Program in Ho Chi Minh City, Vietnam: a survey of extent, reasons and alternative actions taken following default. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(8): 735-41.