

Tabagismo e supporti al trattamento nei pazienti con tubercolosi

Tobacco smoking and stopping smoking interventions in patients with tuberculosis

Jean Perriot, Ester Tollis, Michel Underner, Gérard Peiffer

Riassunto

La tubercolosi e il tabagismo sono all'origine di una mortalità mondiale importante e costituiscono due dei problemi maggiori di salute pubblica.

Il fumo di tabacco aumenta il rischio d'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* e di tubercolosi, polmonare o extrapolmonare, severe. Il tabagismo favorisce, inoltre, la comparsa delle infezioni sostenute da bacilli resistenti e il decesso conseguente alla malattia.

Nei Paesi emergenti, nei quali esiste una forte incidenza di tubercolosi, la disassuefazione dal fumo di sigaretta rappresenta un metodo di controllo dell'epidemia di tubercolosi. I pazienti fumatori affetti da tubercolosi presentano una minore aderenza alla terapia antitubercolare rispetto ai non fumatori, mentre l'astinenza dal tabacco migliora il decorso della malattia e l'aderenza al trattamento, facilitandone dunque la guarigione definitiva. Questa constatazione legittima l'integrazione dei supporti alla disassuefazione dal fumo di tabacco alla gestione clinica dei pazienti tubercolotici fumatori. Il coinvolgimento di tutti i professionisti della salute nella gestione simultanea del trattamento antitubercolare e del tabagismo si rivela pertanto necessaria. L'ottimizzazione della disintossicazione tabagica dei fumatori tubercolotici risiede nel trattamento integrato, non farmacologico e farmacologico, che insieme partecipano alla politica d'eradicazione della tubercolosi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per il 2035 (*The END TB Strategy*).

Parole chiave: Tubercolosi, tabagismo, disintossicazione tabagica, aderenza terapeutica, educazione terapeutica del paziente.

Abstract

Tuberculosis (TB) and tobacco smoking, causing significant mortality worldwide, are two major public health problems. Tobacco smoke increases the risk of Mycobacterium tuberculosis infection, of severe pulmonary or extrapulmonary TB, the emergence of resistant bacilli and death due to TB. In emerging countries with a high incidence of TB, stopping smoking is one way to control the TB epidemic. Compared with non-smokers, smokers with tuberculosis are less observant of anti-tuberculosis treatment. Smoking abstinence improves the course of their illness and the treatment compliance facilitates the final cure. These findings justify the inclusion of stopping smoking interventions in patients with TB. The involvement of all healthcare professionals in the simultaneous management of TB treatment and stopping smoking is required. Optimizing smoking cessation in TB smokers is based on combination of non-pharmacological interventions and medication treatments. They participate in WHO – World Health Organization's TB eradication policy around 2035 (The END TB Strategy).

Keywords: Tuberculosis, smoking, smoking cessation, therapeutic compliance, therapeutic education of patients.

Introduzione

Il tabagismo e la tubercolosi sono responsabili ogni anno di milioni

di morti nel mondo e rappresentano due delle sfide maggiori per la salute pubblica. I motori principali dell'epidemia di tubercolosi sono

la diffusione dell'infezione da HIV e l'emergenza di ceppi di bacilli antibiotico-resistenti. Il tabagismo partecipa alla persistenza dell'epi-

demia insieme ad altri fattori. La percentuale dei casi mondiali di tubercolosi attribuibile al tabagismo sfiora il 20% [1]. Il tabagismo (attivo o passivo) rappresenta un fattore di rischio indipendente d'infezione tubercolare, d'evoluzione verso una forma polmonare o extrapolmonare di malattia grave, talora sostenuta da bacilli antibiotico-resistenti, e di mortalità [2]. I fumatori affetti da tubercolosi sono meno aderenti alla terapia antitubercolare rispetto ai non fumatori [3]. La disassuefazione dal fumo di tabacco diminuisce il rischio di mortalità e di sequele, e i pazienti che smettono di fumare aderiscono in maniera più efficace alla terapia diminuendo così il rischio di recidiva tubercolare [2]. L'OMS raccomanda una coordinazione tra i programmi nazionali di lotta contro la tubercolosi e i programmi di lotta contro il tabagismo per il controllo dell'epidemia di tubercolosi [4]; l'applicazione di tale raccomandazione necessita il coinvolgimento nel supporto alla cessazione del tabacco dei professionisti della salute che si occupano di pazienti affetti da tubercolosi.

Metodi

È stata condotta una ricerca su Medline per il periodo compreso tra il 2005 e il 2008 delle pubblicazioni riportanti come parole chiave «*Tuberculosis*» associate a «*Smoking*» o a «*Smoking cessation*», limitate a «*Title/Abstract*». La lingua di pubblicazione scelta è stata limitata all'inglese e al francese. Per le referenze sono state incluse esclusivamente le pubblicazioni «*Review*» o gli studi clinici «*Clinical Trial*». L'estrazione dei dati ha permesso d'identificare 457 referenze in seguito a esclusione di articoli doppi o di pubblicazioni fuori tema; di queste, 68 sono state ritenute rilevanti secondo una griglia di raccolta elaborata dall'autore (JP) per la redazione dell'articolo e in seguito alla lettura da parte degli altri autori (ET, MU, GP).

Risultati

1. Tabagismo e tubercolosi: aspetti epidemiologici

Secondo l'OMS l'incidenza mondiale della tubercolosi è diminuita del 18% dal 2000. Nel 2014, 9,6 milioni di casi di malattia tubercolare (TM) sono stati responsabili di 1,5 milioni di decessi [4], mentre sono stati registrati 400.000 nuovi casi di tubercolosi multiresistente (MDR-TB) e tra questi più del 50% riguardavano la Cina, l'India e la Russia [5]. Nei Paesi in via di sviluppo, i quali raccolgono più dell'80% dei casi di TM e producono il 70% del tabacco mondiale, la prevalenza del tabagismo è in crescita [8]. Tale crescita nei Paesi emergenti solleva l'ipotesi che la mortalità legata al tabagismo, stimata in più di 6 milioni ogni anno, supererà gli 8 milioni nel 2030 [6] e che il suddetto aumento di consumo di tabacco sia all'origine dell'aumento dell'incidenza delle malattie respiratorie e delle forme severe d'infezione da HIV [7]. Numerosi studi hanno dimostrato il legame esistente tra tabagismo e rischio d'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* e di malattia tubercolare [8-20].

2. Interazioni tra fumo di tabacco e tubercolosi

a) Tabagismo e infezione tubercolare

Diverse metanalisi hanno dimostrato l'esistenza di un'associazione tra il tabagismo e l'infezione tubercolare latente (ITL) nei fumatori attivi (comparativamente ai soggetti che non hanno mai fumato): OR = 1,76 (95% CI: 1,47-2,11) [13], OR = 1,73 (95% CI: 1,46-2,04) [14] e OR = 1,93 (95% CI: 1,52-2,47) [15]. Una revisione della letteratura scientifica realizzata sulla base di 17 studi [16] ha concluso che il rischio di ITL è più importante nei soggetti fumatori rispetto ai soggetti ex-fumatori o mai fumatori. Il suddetto rischio è dose dipendente [numero di sigarette consumate al giorno (S/G) e consumo cumulativo espresso in pacchetti all'anno (P/Y)]. L'as-

sociazione positiva tra fumo passivo e ITL nei bambini a contatto con adulti affetti da tubercolosi polmonare è stata messa in evidenza dalla letteratura [17]. I bambini che presentano una ITL e i soggetti esposti al fumo passivo sono più a rischio di sviluppare una TM [18].

b) Tabagismo e malattia tubercolare

Il tabagismo, attivo o passivo, emerge come fattore di rischio di TM (polmonare e extrapolmonare) [13,14,19]. L'OR è stimato a 2,6 (95% CI: 2,1-3,4), per il rischio di tubercolosi polmonare nei fumatori attivi, a 1,6 (95% CI: 1,2-2,3) negli ex-fumatori e a 3,4 (95% CI: 2,0-5,5) in caso di tabagismo passivo [13]. Il suddetto rischio è dose dipendente (RC = 4,4 per 10 S/G; RC = 5 per 10 anni di tabagismo) [20].

c) Tabagismo e severità della tubercolosi

Il ritardo diagnostico della tubercolosi è frequente nei pazienti fumatori; la malattia a uno stadio avanzato presenta un'espressione più severa che si manifesta con tosse, dispnea, indice di massa corporea inferiore e una localizzazione radiologica bilaterale e cavernosa [21,22].

Questa forma tubercolare è più contagiosa poiché all'esame microscopico diretto dell'espettorato vengono identificati abitualmente dei bacilli alcool-acido resistenti e le colture si negativizzano in tempi più lunghi [21,22]. Le sequele fibrotiche estese associate a un'insufficienza respiratoria non sono rare [21,22]. Nei soggetti fumatori il rischio di recidiva tubercolare è aumentato [13,14,20-22]. Uno studio prospettico di coorte condotto in India [23] su una popolazione di pazienti che usufruivano di una supervisione della loro terapia (*Directly Observed Treatment – DOT*) ha messo in evidenza un'associazione positiva tra tabagismo attivo e ricaduta di tubercolosi polmonare nei 18 mesi successivi alla fine del trattamento (RC = 3,1; 95% CI: 1,6-6). Le metanalisi di Slama e coll.

[13] e di Bates e coll. [14] hanno fatto emergere un'associazione positiva tra tabagismo e decesso da tubercolosi (OR = 1,35; 95% CI: 1,11-1,64 e RR = 2,15; 95% CI: 1,38-3,35 rispettivamente). Wang e coll. [24] hanno svolto una revisione della letteratura scientifica (33 studi) avente come oggetto il tabagismo e la TM resistente al trattamento antitubercolare. Tale studio ha evidenziato un'associazione tra tabagismo e rischio aumentato di TM resistente al trattamento antibiotico: per l'insieme delle TM (OR = 1,70, 95% CI: 1,3-2,23) e per le MDR-TB (OR = 1,49; 95% CI: 1,19-1,86); per il tabagismo attivo l'OR è di 2,25 (95% CI: 1,46-3,47) e di 1,56 (95% CI: 1,22-1,98) per il tabagismo passato.

d) Tabagismo e aderenza al trattamento anti tubercolare

I fumatori affetti da tubercolosi sono meno aderenti alla terapia rispetto ai pazienti non fumatori [2,21]. Una revisione generale [2] sulla base di 17 studi (con o senza supervisione del trattamento) ha sottolineato che il tabagismo è associato a una scarsa aderenza terapeutica. Uno studio condotto in Spagna [11] in una popolazione di 5.846 pazienti affetti da TM ha messo in evidenza il fatto che i fumatori erano più frequentemente di sesso maschile (OR = 2,26), dipendenti dall'alcool (OR = 2,85) o consumatori di droghe iniettabili (OR = 2,78) e senza domicilio fisso (OR = 1,99). Al momento della diagnosi questi pazienti presentavano spesso delle tubercolosi polmonari (OR = 1,61), delle forme escavate (OR = 1,99), con un esame diretto dell'espettorato positivo (OR = 1,39). I pazienti che presentavano dei precedenti di tubercolosi o co-infettati da HIV erano più frequentemente fumatori rispetto agli altri pazienti (OR = 2,6). Tachfouti e coll. [25] hanno identificato, nei pazienti trattati nei Centri di lotta contro la tubercolosi in Marocco, che il fatto di fumare (OR = 2,25) e di avere un reddito basso (OR = 3,23) era associato al rischio di interruzione prematura

della terapia antitubercolare. Il sesso maschile (OR = 3,2), il fatto di essere musulmano non praticante (OR = 2,0) e quello di abitare in un centro urbano (OR = 3,0) sono ugualmente emersi, in questo studio, come fattori predittivi di scarsa aderenza.

3. Fisiopatologia

L'esposizione cronica al fumo di tabacco provoca una disfunzione della clearance mucociliare favorendo la persistenza di germi nell'apparato respiratorio e un deficit dei meccanismi dell'immunità antinfettiva, che si esplica nell'aumento del rischio di ITL e/o di TM (diminuzione dell'attività fagocitaria dei macrofagi alveolari e della liberazione di TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12) [1,2].

Nei fumatori sono stati messi in evidenza un disequilibrio del rapporto CD4/CD8 conseguente all'aumento dei linfociti CD8, una diminuzione della produzione di IFN- γ e dell'attività citolitica delle cellule *natural killer* (NK) [2,26,27]. Tuttavia, i meccanismi molecolari per i quali il tabagismo rappresenta un fattore di rischio di ITL e di TM restano scarsamente conosciuti [28]. Altet e coll. [29] hanno evidenziato nei fumatori affetti da tubercolosi una diminuzione della risposta IFN- γ che potrebbe inficiare le prestazioni dei test IFN- γ Release Assays (IGRAs) con un tasso elevato di test IGRAs (QFN-G-IT e T-SPOT-TB) falsamente negativi o a esito indeterminato.

Inoltre, il tasso plasmatico di rifampicina potrebbe essere meno elevato nei fumatori per un fenomeno d'induzione enzimatica a livello del citocromo P450 [30].

Interruzione del tabagismo nei pazienti tubercolotici fumatori

1. Obiettivi di Salute Pubblica a supporto dell'interruzione del tabagismo nei pazienti fumatori affetti da TM

In materia di politica di lotta contro la tubercolosi, l'OMS ha fissato

i seguenti obiettivi: la riduzione del 95% dei decessi per tubercolosi, la diminuzione del 90% del tasso d'incidenza e la fine del costo catastrofico della malattia per le famiglie, previsto per il 2035 (*The END TB Strategy*) [31]. Uno studio basato su un modello matematico ha stimato che il tabagismo potrebbe essere all'origine di un aumento del numero dei casi di TM nel mondo di 18 milioni tra il 2010 e il 2050 [32]. Per permettere il raggiungimento degli obiettivi della lotta contro la tubercolosi, l'OMS ha raccomandato la coordinazione della lotta anti-tubercolosi e anti-tabacco [3]. La convenzione-quadro per la lotta al tabagismo dell'OMS (*WHO Framework Convention on Tobacco Control – FCTC*) adottata dall'assemblea mondiale nel 2003 [32] stabilisce le norme e le raccomandazioni aventi come obiettivo quello di diminuire la domanda e il consumo del tabacco, l'esposizione al fumo, la dipendenza dalla nicotina e di facilitare l'interruzione del tabagismo nei fumatori più dipendenti.

2. Interventi di supporto all'interruzione del tabagismo nei pazienti fumatori con tubercolosi

a) Studi principali sui supporti all'interruzione del tabagismo nei pazienti tubercolotici fumatori

In Sudan, El Sony e coll. [33] hanno utilizzato il consiglio breve all'interruzione del tabagismo in un gruppo di fumatori trattati per una tubercolosi polmonare (gruppo d'intervento), all'inizio del *follow-up* e in seguito a 5 e 8 mesi. I risultati di tale intervento sono stati comparati rispetto a un gruppo di controllo (terapia antitubercolare senza consiglio d'interruzione del tabagismo).

Nel gruppo di studio il tasso di scarsa aderenza alla terapia si è rivelato meno elevato (11% vs 21%; $p < 0,001$), le guarigioni più frequenti (83% vs 59%; $p < 0,01$) e con una mortalità più bassa. In Nepal, uno studio analogo diretto da Campbell e coll. [34] ha mostrato che il

tasso d'astinenza dal tabagismo nel gruppo dei pazienti fumatori che ricevevano il consiglio breve all'interruzione del tabagismo all'inizio della terapia antitubercolare e in seguito a 2 e 5 mesi era più importante rispetto al gruppo di controllo (39% vs 0%; $p < 0,001$). In Malesia, Awaisu e coll. [35] hanno comparato, nei pazienti trattati per una tubercolosi polmonare, i risultati di un'associazione della strategia *Directly Observed Treatment Short-cours* (DOTS) e del supporto alla disassuefazione dal fumo di tabacco in termini di terapia cognitivo-comportamentale associata a dei sostituti nicotinici (gruppo di studio), rispetto ai pazienti del protocollo DOTS. Al sesto mese, il gruppo di studio presentava un più alto tasso d'astinenza tabagica continua (77% vs 8,7%; $p < 0,01$), un tasso di scarsa aderenza alla terapia più basso (2,5% vs 15,2%; $p = 0,031$) associato a un tasso di guarigione più elevato (62,5% vs 34,8%; $p = 0,031$) e a un miglioramento tangibile della qualità di vita dei pazienti. In Pakistan, Siddiqui e coll. [36] hanno messo in evidenza, in un gruppo di fumatori con sospetta tubercolosi, il fatto che il sostegno comportamentale solo o associato all'uso di bupropione a rilascio prolungato permetteva di ottenere dei tassi più importanti di astinenza continua a 1 e 6 mesi (41% e 45% rispettivamente), rispetto alle cure antitubercolari convenzionali (8,5%). In Iran, Aryanpur e coll. [37] hanno condotto uno studio clinico randomizzato suddividendo alcuni pazienti fumatori ai quali era stata recentemente diagnosticata un'infezione tubercolare polmonare in 3 gruppi: un gruppo di controllo (trattamento farmacologico antitubercolare) e due altri gruppi i quali, indipendentemente dal trattamento antitubercolare farmacologico standard, beneficiavano di sessioni di sostegno comportamentale di supporto alla cessazione del tabagismo, oppure dell'associazione del sostegno comportamentale al trattamento a base di bupropione. Il tasso dell'astinenza taba-

gica a 6 mesi dall'inizio dello studio si è rivelato di 9,8% nel gruppo di controllo, di 33,9% nel gruppo ricevente la terapia di supporto comportamentale alla cessazione dell'uso del tabacco e di 71,7% nel gruppo di pazienti che ricevevano il sostegno comportamentale e il supporto farmacologico (bupropione). Le differenze tra i diversi gruppi si sono rivelate statisticamente significative ($p < 0,001$).

b) Valutazione dell'efficacia degli interventi di smoking cessation

Una metanalisi [39] ha valutato l'efficacia degli interventi di cessazione tabagica destinati a migliorare i risultati della terapia antitubercolare e ha concluso per un'assenza di dati probanti di alta qualità. Tuttavia, la necessità di venire in aiuto ai pazienti fumatori affetti da tubercolosi ha generato la riflessione sulle diverse possibilità e proposte di gestione solamente nell'ultimo decennio [4,40,41]. A questo proposito, è stata realizzata una revisione sistematica della letteratura basata su 14 studi, pubblicati tra il 2007 e il 2017, e aventi come oggetto i supporti all'astensione dal tabacco in pazienti fumatori affetti da tubercolosi [42]. I suddetti studi clinici si sono rivelati eterogenei, ma al termine del *follow-up* il tasso di astensione dal tabacco riscontrato si collocava tra il 15% e l'85%, suggerendo un'efficacia non trascurabile.

c) Gestione del supporto alla cessazione del fumo di tabacco

I professionisti implicati nella lotta contro la tubercolosi devono offrire ai loro pazienti un ambiente libero dal fumo e impegnarsi nel sostegno dei fumatori alla cessazione del tabacco [4,33].

• Il consiglio alla cessazione del fumo di tabacco

La comunicazione della diagnosi di tubercolosi al paziente è un «*teachable moment*» per consigliare la cessazione del fumo di tabacco [43]. Il consiglio di cessazione può essere effettuato secondo più modalità.

Il consiglio minimo o *minimal advice* attraverso il quale l'identificazione del tabagismo è seguita dal consiglio di smettere e poi dal rilascio di un documento d'informazione sull'autogestione della cessazione [44]. In Francia, ogni figura professionale sanitaria ha l'indicazione di offrire un «consiglio alla cessazione del tabacco» utilizzando degli strumenti di supporto atti all'individuazione precoce e all'intervento breve (RPIB – *Repérage précoce et intervention brève en alcoologie*): alcool, cannabis, tabacco [45].

Il consiglio all'astensione del tabacco si può organizzare secondo una strategia conosciuta come il metodo «5A» (*Ask*: chiedere al paziente se fuma; *Advise*: consigliare la cessazione del tabacco; *Assess*: valutare la motivazione alla disintossicazione; *Assist*: sostenere la cessazione del tabacco; *Arrang*: programmare il *follow-up*) [46].

• Supporto per mezzo delle terapie cognitivo-comportamentali (TCC)

Le TCC hanno l'obiettivo di dare ai fumatori i mezzi per l'astensione dal fumo attraverso la correzione dei legami emozionali e situazionali stabilitisi con l'atto di fumare [47]. Praticate individualmente o in gruppo, le TCC comprendono differenti aspetti: la motivazione alla cessazione, il controllo del *craving* e la prevenzione delle ricadute. La strategia «5R» (*Relevance*: fare identificare le ragioni personali che potrebbero incoraggiare la cessazione; *Risk*: le conseguenze negative del tabagismo; *Reward*: i benefici attesi dalla cessazione del tabacco; *Roadblock*: i freni o ostacoli alla cessazione; *Repetition*: ripetizione del colloquio a ogni incontro) permette di accrescere la motivazione dei fumatori che non sono immediatamente pronti a considerare la cessazione del fumo [46].

• Farmaci di sostegno alla cessazione del fumo di tabacco

L'efficacia e la buona tolleranza dei farmaci di supporto alla cessazione del fumo sono state evidenziate

da diversi lavori [46,48]: il trattamento farmacologico di sostegno è stato utilizzato in diversi interventi di sostegno alla cessazione del fumo nei pazienti affetti da TM [35-37]. L'OMS raccomanda l'utilizzo dei trattamenti nicotinici sostitutivi (TNS) come terapia di prima linea, ma propone ugualmente il bupropione e la vareniclina [4]. Il costo di quest'ultima specialità ne limita l'uso nei Paesi emergenti; uno studio clinico destinato a valutare l'interesse di un altro agonista del recettore $\alpha 4\beta 2$, la citisina, nella disassuefazione dal tabacco nei fumatori affetti da tubercolosi, è attualmente in corso [49]. Quest'ultima molecola si rivela interessante in ragione del suo minor costo. Un supporto rinforzato dev'essere portato ai fumatori tubercolotici più dipendenti, secondo delle strategie educazionali applicabili durante il *follow-up* dei pazienti [2-4,47].

• Strategie educazionali e di sostegno sociale

La strategia DOTS sostenuta dall'OMS tramite la supervisione del trattamento *Directly Observed Treatment* (DOT) può essere utilizzata nel supporto alla sospensione del tabacco poiché comprende la standardizzazione della registrazione del *follow-up* dei pazienti [50] insieme all'integrazione, nella cartella clinica del paziente dei dati riguardanti il suo stato tabagico, la volontà di astensione dal tabacco, il livello di dipendenza nicotinic e la natura dei supporti proposti [51]. L'insieme del personale sanitario e dei membri della famiglia del paziente deve partecipare alla cessazione del tabacco da parte dei fumatori [2].

L'educazione terapeutica del paziente (ETP) è un metodo educativo che permette il rinforzo delle competenze di autogestione del paziente e la sua aderenza alla terapia: essa trova un campo d'applicazione nella gestione delle dipendenze e nei pazienti affetti da patologie respiratorie quali la tubercolosi [2,52]. Per questa ragione, l'ETP è utilizzata nei Centri di

tabaccologia (CST) e nei Centri di lotta contro la tubercolosi (CLAT) in Francia.

3. Gestione del fumatore tubercolotico nella pratica clinica (Riquadro 1)

L'obiettivo è la cessazione completa dell'esposizione al fumo, responsabile degli effetti tossici del tabagismo e della sua influenza negativa sul decorso della tuberco-

losi. I trattamenti farmacologici di supporto alla disassuefazione dal fumo di sigaretta e le TCC facilitano il controllo della sindrome da astinenza e del *craving*. L'intervento si basa sulle raccomandazioni di esperti e sulle visite di *follow-up* della tubercolosi. La riduzione del consumo non costituisce un fine, poiché tale riduzione non riduce la tossicità del tabacco; accompagnata da un professionista e tra-

Riquadro 1: Aiuto alla cessazione del tabagismo nei pazienti affetti da tubercolosi polmonare

1. Sospendere un'infezione tubercolare in un paziente fumatore nel caso di:

Situazione di precariato socio economico e presenza di una tosse insistente (durata > a 2 settimane) e/o febbre.

IMC basso, perdita di peso +/- utilizzo di sostanze psicoattive +/- infezione da HIV.

Radiografia (+/- TAC toracica): immagini bilaterali, infiltrati e noduli, caverne.

2. Ricoverare e isolare il paziente per confermare la diagnosi:

Identificazione di BAAR (espettorato/LBA) e analisi della resistenza (PCR GeneXpert, coltura).

Ricerca dei fattori di vulnerabilità associati: infezione da HIV, uso di sostanze psicoattive, ecc.

Nei pazienti fumatori (rispetto ai non fumatori) frequenza più elevata di test IGRAs negativi/indeterminati.

3. Conferma della diagnosi:

Informazione riguardante la tubercolosi, la sua terapia e il tabagismo (influenza negativa sull'evoluzione della malattia). Sottolineare i vantaggi della cessazione del tabacco (guarigione dalla TM, rischio limitato di recidive e sequele).

Consiglio di smettere il tabacco, proporre l'aiuto alla cessazione, spiegazione della gestione della patologia.

4. Gestione della cessazione del fumo di tabacco:

Valutazione iniziale del consumo di tabacco (motivazione alla cessazione, dipendenza nicotinic, stato ansioso-depressivo, abuso di sostanze psicoattive condizione sociale) **poi:**

Sostegno con terapia cognitivo comportamentale (TCC).

Trattamenti farmacologici di supporto alla cessazione del tabacco: Trattamento Nicotinico Sostitutivo (prima linea: associazione di forme transdermiche e orali), vareniclina, bupropione a rilascio prolungato (durata del trattamento > 3 mesi).

Follow-up regolare in ambulatorio di tabaccologia o di malattie infettive.

Gestione delle eventuali co-dipendenze (alcol, altre sostanze psicotrope).

Approccio educativo (Educazione Terapeutica del Paziente; aderenza alla terapia, qualità della vita, accompagnamento psicologico, gestione sociale del paziente, competenze di auto-cura).

Interventi nei confronti dell'ambiente familiare (informazione e/o gestione del supporto alla cessazione del tabacco)

5. Ricerca attiva dei soggetti a contatto con il paziente affetto da tubercolosi (proporre una disassuefazione tabagica ai pazienti affetti da tubercolosi latente).

mite l'aiuto dei SN, la diminuzione del consumo può preparare la strada alla disassuefazione nei pazienti che non sono pronti alla cessazione completa nell'immediato [53]. La DOT e/o l'ETP costituiscono dei sostegni per l'accompagnamento alla cessazione del tabacco che comincia dal consiglio di smettere e dalla spiegazione dei benefici dell'astinenza per la guarigione definitiva della malattia [50,54].

4. Ruolo della sigaretta elettronica (e-cigarette)

La diminuzione del rischio di mortalità associata alla diminuzione del consumo cronico di tabacco rispetto al mantenimento del consumo tabagico non è stata dimostrata [53, 55-56] ed esistono pochi dati d'interesse specifico, nei pazienti affetti da tubercolosi, sulle strategie aventi come scopo quello di sostituire l'uso del tabacco fumato con altre pratiche (tabacco non fumato tipo «snus») o sigaretta elettronica (e-cigarette) [52]. L'e-cigarette è un nuovo prodotto di supporto nella lotta contro il tabagismo: il suo utilizzo sembra essere molto meno tossico rispetto al tabacco [57]. Nel 2013, il gruppo di lotta contro il tabacco dell'*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (UIATLD) ha espresso la sua opinione riguardo l'e-cigarette e i dispositivi elettronici che somministrano nicotina [58], sottolineando il fatto che né la sicurezza di questi prodotti né i vantaggi delle sigarette elettroniche erano stati provati scientificamente. Un recente rapporto del gruppo di lavoro sulla sigaretta elettronica dell'*European Respiratory Society* [59] invita, per le stesse ragioni, alla prudenza nei confronti dei suddetti dispositivi. D'altro canto, in un parere emesso nel 2016 [60], l'*Haut Conseil de Santé Publique de France* precisa che l'e-cigarette, vista la sua minor tossicità rispetto alla sigaretta classica, potrebbe aiutare i fumatori motivati a smettere di fumare e dunque costituire uno strumento adatto alla riduzione del rischio a condizione di un suo utilizzo esclusivo.

Discussione

Sebbene l'incidenza e la mortalità globale della tubercolosi diminuiscono progressivamente, le forme di tubercolosi multiresistente (MDR-TB) risultano essere in aumento [4,5].

L'epidemia di tabagismo interferisce con il controllo dell'epidemia di tubercolosi e provoca l'aumento delle malattie respiratorie soprattutto nei Paesi emergenti [7]. L'unione degli obiettivi della lotta contro il tabagismo e della lotta contro la tubercolosi rappresenta l'unico mezzo per raggiungere gli obiettivi fissati dall'OMS nella lotta contro la tubercolosi. I professionisti della salute impegnati nel controllo dell'epidemia tubercolare devono impegnarsi nell'aiuto ai pazienti fumatori affetti da tubercolosi per la cessazione dell'uso del tabacco [61].

Le differenti strategie di supporto alla sospensione dell'uso del tabacco sembrano poter giovare ai pazienti fumatori affetti da tubercolosi, tuttavia tali sostegni non possono essere dissociati dal miglioramento dei mezzi volti alla gestione della tubercolosi nei Paesi in via di sviluppo e nelle popolazioni più esposte [4,5,31].

Nei Paesi emergenti, la disponibilità dei trattamenti di sostegno alla cessazione del fumo si rivela indispensabile, poiché il loro costo troppo elevato ne limita l'uso su larga scala [21,32].

Malgrado l'assenza attuale di certezze sugli eventuali vantaggi e sulla sicurezza dell'e-cigarette, necessari per proporre l'uso nel sostegno alla cessazione del fumo di sigaretta nei pazienti fumatori affetti da tubercolosi, la motivazione alla disintossicazione di determinati pazienti potrebbe giustificare l'indicazione in tale contesto.

I diversi studi esaminati hanno tuttavia messo in evidenza la necessità di supplire alla mancanza di formazione specifica all'applicazione delle strategie di supporto alla cessazione del fumo di sigaretta da parte dei professionisti della salute. Uno studio svolto in Marocco [62] ha mostrato che l'84% degli pneu-

mologi coinvolti nella ricerca era in grado di contrastare il tabagismo nei pazienti affetti da tubercolosi e di consigliare la cessazione del fumo nel 70% dei casi, ma che solamente il 5,3% dei professionisti intervistati si dichiarava sufficientemente preparato sul supporto alla cessazione del tabagismo. In Francia [64] un'inchiesta realizzata presso i Centri di lotta contro la tubercolosi ha messo in evidenza che i professionisti della salute contrastavano il tabagismo e ne consigliavano la cessazione rispettivamente nel 90,1% e 60,1% dei casi, ma si occupavano di gestire l'aiuto alla cessazione solamente nel 16,7% dei casi, preferendo, per la maggioranza dei casi, il ricorso ai Centri di tabaccologia. In due Centri di lotta contro la tubercolosi di Rio de Janeiro è stato sperimentato un programma di formazione specifica sulle modalità di realizzazione del sostegno alla cessazione del fumo di tabacco [64]. Tale sperimentazione aveva come obiettivo il miglioramento delle competenze nel supporto alla cessazione del fumo di tabacco dei professionisti responsabili dell'applicazione della DOT. Il risultato della sperimentazione ha mostrato che il programma applicato migliora la sensazione d'efficacia degli operatori, ma non influisce in maniera significativa sulla disintossicazione. Una migliore coordinazione tra i CLAT e gli ambulatori di tabaccologia potrebbe permettere di migliorare la disassuefazione dal fumo di tabacco nei pazienti più dipendenti e affetti da tubercolosi (*hard-core smoker*) [65]. Diversi lavori suggeriscono che i pazienti *hard-core smoker* sarebbero sensibili al consiglio di astensione dal tabacco al momento dell'annuncio della diagnosi di tubercolosi [66]. D'altra parte, il precariato sociale, un'esposizione ambientale al fumo di tabacco e l'eventuale consumo di sostanze psicotrope diminuiscono il tasso di riuscita della cessazione del tabacco [3]. Uno studio realizzato in Indonesia [67] su un gruppo di pazienti gestiti nell'ambito di un protocollo di terapia supervi-

sionata (DOT) ha identificato, in caso di raggiungimento dell'astinenza tabagica durante il trattamento, diversi fattori predittivi della ripresa del tabagismo a sei mesi dalla fine della terapia antitubercolare: tra questi l'assenza di percezione da parte del paziente degli effetti nefasti del fumo sul proprio stato respiratorio, la rapida rimozione da parte del paziente delle informazioni ricevute sugli effetti nocivi del tabacco per l'evoluzione della malattia e la mancanza di sostegno da parte della famiglia. Tali elementi suggeriscono la necessità di un accompagnamento rinforzato nel corso della terapia.

Conclusione

Il tabagismo e la tubercolosi rappresentano due delle sfide maggiori di salute pubblica di interesse mondiale. Il tabagismo è un fattore di rischio d'infezione tubercolare, di malattia tubercolare e di decesso conseguente alla tubercolosi, aggravando le forme polmonari e aumentando il rischio di forme antibiotico resistenti. I fumatori affetti da tubercolosi sono meno aderenti alla terapia e presentano dunque una minor probabilità di guarigione e un maggior rischio di recidiva in seguito a guarigione. La cessazione del tabagismo migliora l'evoluzione della tubercolosi e l'aderenza alla terapia, aumentando la probabilità di guarigione definitiva. I professionisti della salute hanno l'obbligo etico d'impegnarsi nell'aiuto alla sospensione del fumo di tabacco dei pazienti affetti da tubercolosi.

Conflitti d'interesse (discosure)

Jean Perriot: Attività di consulente e partecipazione a conferenze su invito e studi clinici dei laboratori Novartis Santé Familiale, Novartis, Pierre Fabre Health Care, Pfizer, Teva, GSK, Chiesi, Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca, Quiagen, Bioprojet, Institut Pierre Fabre de Tabacologie.

Collaborazione di ricerca presso l'Institut National du Cancer, la Société Française de Tabacologie, la Société de Pneumologie de Langue Française, le Centre de Lutte contre le Cancer Léon Bérard, l'Assistance Publique/Hopitaux de Paris, l'Institut Rhône-Alpes Auvergne de Tabacologie.

Ester Tollis: Nessun conflitto d'interesse.

Michel Underner: Attività di conferenziere e ricercatore per i laboratori Novartis Santé Familiale, Novartis, Pierre Fabre Health Care, Pfizer, GSK. l'Institut Pierre Fabre de Tabacologie.

Collaborazione di ricerca presso la Société Française de Tabacologie, la Société de Pneumologie de Langue Française, l'Institut Rhône-Alpes Auvergne de Tabacologie.

Gérard Peiffer: Attività di consulente e partecipazione a conferenze su invito, workshop e studi clinici dei laboratori AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, GSK, McNeal SF, Novartis, Novartis Santé Familiale, Pierre Fabre Health Care, Pfizer.

Collaborazione di ricerca presso la Société Française de Tabacologie, la Société de Pneumologie de

Langue Française, l'Institut Rhône-Alpes Auvergne de Tabacologie, l'Institut Pierre Fabre de Tabacologie.
[*Tabaccologia* 2019; 2:34-42]

Jean Perriot

Dispensaire Emile Roux, Centre de Lutte Antituberculeuse (CLAT-63) Centre de Tabacologie Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France e Institut Rhône-Alpes-Auvergne de Tabacologie (IRAAT), Lyon, France

Ester Tollis

Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Michel Underner

Consultation de Tabacologie, Unité de Recherche Clinique, Centre Hospitalier Henri Laborit, Université de Poitiers, France

Gérard Peiffer

Service de Pneumologie, Hopital De Mercy, CHR Metz-Thionville, Metz, France

Corresponding author:

Jean Perriot

Dispensaire Emile Roux, CLAT-63, Centre de Tabacologie Clermont-Ferrand
11, rue Vaucanson,
63100 Clermont-Ferrand, France
✉ perriotjean@gmail.com

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

Bibliografia

1. Underner M, Perriot J. Smoking and tuberculosis. *Presse Med* 2012;41:1171-80.
2. Perriot J, Underner M, Peiffer G. Tobacco stopping and stopping smoking interventions in patients with TB. *Rev Pneumol Clin* 2018;74:391-9.
3. Underner M, Perriot J, Peiffer G, Meurice JC, Dautzenberg B. Smoking and adherence to anti-tuberculosis treatment. *Rev Mal Respir* 2016; 33:128-44.
4. World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. A WHO/The Union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics. 2007. https://www.who.int/tobacco/resources/publications/tb_tobac_monograph.pdf.
5. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2015. http://www.who.apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf.

6. World Health Organization. Report on the global tobacco epidemic 2013. http://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en/.
7. van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, Leung CC, Zumla A, Bateman ED, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J* 2010;35:27-33.
8. Pradeepkumar AS, Thankappan KR, Nichter M. Smoking among tuberculosis patients in Kerala, India: proactive cessation efforts are urgently needed. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1139-45.
9. Gajalakshami V, Peto R. Smoking, drinking and incident tuberculosis in rural India: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol* 2009;38:1018-25.
10. Leung CC, Yew WW, Chan CK, Tam CM, Lam CW, Chang KC, et al. Smoking and tuberculosis in Hong Kong. *Int Tuberc Lung Dis* 2003;7:980-6.
11. Jiménez-Fuentes MA, Rodrigo T, Altet MN, Jiménez-Ruiz CA, Casals M, Penas A, et al. Factors associated with smoking among tuberculosis patients in Spain. *BMC Infect Dis* 2016;16:486.
12. Tachfouti N, Nejjari C, Benjelloun MC, Berraho M, Elfakir S, El Rhazi K, et al. Association between smoking status, other factors and tuberculosis treatment failure in Morocco. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:838-43.
13. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tub Lung Dis* 2007;11:1049-61.
14. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:335-42.
15. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2007;4:e20.
16. Underner M, Perriot J, Trosini-Désert V, Ouedraogo G, Peiffer G, Meurice JC, et al. Tabagisme et infection tuberculeuse Latente. Tobacco smoking and latent tuberculous infection. *Rev Mal Respir* 2012;29:1007-16.
17. Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005;90:624-8.
18. Altet MN, Alcaide J, Plans P, Taberner JL, Salto E, Folguera LI, et al. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996;77:537-44.
19. Jayes L, Haslam PL, Gratziou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C. Smokehaz: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest* 2016;150:164-79.
20. Underner M, Perriot J, Peiffer G, Ouedraogo G, Gerbaud L, Meurice JC. Tabagisme et tuberculose maladie. *Rev Mal Respir* 2012;29:978-93.
21. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck CP, Hajek P, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J* 2015;46:61-79.
22. Fekih L, Boussoffara L, Abdelghaffar H, Hassene H, Fenniche S, Belhabib, et al. Effect of tobacco on pulmonary tuberculosis. *Rev Med Liege* 2010;65:152-5.
23. Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvakumar N, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOT programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:556-61.
24. Wang MG, Huang WW, Wang Y, Zhang YX, Zhang MM, Wu SQ, et al. Association between tobacco smoking and drug-resistant tuberculosis. *Infect Drug Resist* 2018;11:873-87.
25. Tachfouti N, Slama K, Berraho M, Elfakir S, Benjelloun MC, El Rhazi K, et al. Determinants of tuberculosis treatment default in Morocco: results from a national cohort study. *Pan Afr Med J* 2013;14:121.
26. Arcavi L, Benovitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004;164:2206-16.
27. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmunity* 2010;34:J258-65.
28. Chan ED, Kinney WH, Honda JR, Bishwakarma R, Gangavelli A, Mya J, et al. Tobacco exposure and susceptibility to tuberculosis: is there a smoking gun? *Tuberculosis* 2014;94:544-55.
29. Altet N, Latorre I, Jiménez-Fuentes MA, Maldonado J, Molina I, Gonzalez-Diaz Y, et al. Assessment of the influence of direct tobacco smoke on infection and active TB management. *PloS One* 2017;12:e0182998.
30. Xie ZY. A study of blood rifampin concentration in smoking and nonsmoking healthy individuals and in patients with tuberculosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1989;12:3-5.
31. World Health Organization. Implementing the end TB strategy: the essentials. 2016. http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1.
32. Basu S, Stuckler D, Bitton A, Glantz SA. Projected effects of tobacco smoking on worldwide tuberculosis control: mathematical modelling analysis. *BMJ* 2011;343:d5506.
33. World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control. 2003, updated reprint 2004, 2005. https://www.who.int/tobacco/framework/WHO_FCTC_english.pdf.
34. El Sony A, Slama K, Salieh M, Elhaj H, Adam K, Hassan A, et al. Feasibility of brief tobacco cessation advice for tuberculosis patients: a study from Sudan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:150-5.
35. Campbell IA, Chaudhary RD, Holdworth GM, Lyne OD. Brief advice to tuberculosis patients in Nepal to stop smoking; a pilot study by the Britain Nepal Medical Trust. *Int Tuberc Lung Dis* 2014;18:1438-42.
36. Awaisu A, Haniki Nik Mohamed MH, Mohamad Noordin N, Abd Aziz N, Syed Sulaiman SA, Muttalif RA, et al. The SCIDDOTS Projects: evidence of benefits of an integrated tobacco cessation intervention in tuberculosis care on treatment outcomes. *Subst Abuse Treatment Prev Policy* 2011;6:26.

37. Siddiqi K, Khan A, Ahmad M, Dogar O, Kanaan M, Newell JN, et al. Action to stop smoking in suspected tuberculosis (ASSIST) in Pakistan: a cluster randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2013;158:667-75.
38. Aryanpur M, Hosseini M, Masjedi MR, Mortaz E, Tabarsi P, Soori H, et al. A randomized controlled trial of smoking cessation methods in patients newly-diagnosed with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2016;16:369.
39. Jeyashree K, Kathirvel S, Shewade HD, Kaur H, Goel S. Smoking cessation interventions for pulmonary tuberculosis treatment outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CO011125.
40. Enarson DA, Slama K, Chiang CY. Providing and monitoring quality service for smoking cessation in tuberculosis care. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:838-47.
41. Slama K, Chiang CY, Enarson DA. Helping patients to stop smoking. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:733-8.
42. Whitehouse E, Lai J, Golub JE, Farley JE. A systematic review of the effectiveness of smoking cessation interventions among patients with tuberculosis. *Public Health Action* 2018;8:37-49.
43. Slama K, Chiang CY, Enarson DA. Tobacco cessation and brief advice. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:612-6.
44. Fiore MC, Jorenby DE, Baker TB. Smoking cessation: principles and practice based upon the AHCPR Guideline, 1996. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Behav Med* 1997;19:213-9.
45. Haute autorité de santé (HAS). Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève: alcool, cannabis, tabac chez l'adulte, 2015. <http://www.has-sante.fr>.
46. Fiore MC, Jaen CR., Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al; 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating Tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care* 2008;53:1217-22.
47. Slama K, Chiang CY, Enarson DA. Helping patients to stop smoking. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:733-8.
48. Aubin H.J, Luquiens A, Berlin I. Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principal and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:324-36.
49. Dogar O, Barua O, Boeckmann O, Elsey H, Fatima R, Gabe R, et al. The safety, effectiveness and cost-effectiveness of cytisine in achieving six-month continuous smoking abstinence in tuberculosis patients-protocol for a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Addiction* 2018. doi: 10.1111/add.14242.
50. Fraisse P. Évaluation de la prise en charge en pneumologie: tuberculose. *Rev Mal Respir* 2006;23:643-59.
51. Enarson DA, Slama K, Chiang CY. Providing and monitoring quality service for smoking cessation in tuberculosis care. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:838-47.
52. Perriot J, Underner M, Peiffer G, Doly-Kuchcik L. Tuberculosis, smoking and smoking cessation. *Le Courrier des addictions* 2016;18:10-12.
53. Underner M, Peiffer G, Perriot J, Harika-Germaneau G, Jaafari N. Is tobacco reduction consumption associated with reduced risk of cardiovascular and pulmonary mortality and morbidity? *Rev Pneumol Clin* 2018;73:188-95.
54. Guillemot S. Place and contribution of patient therapeutic education in addictology/smoking cessation. *Rev Mal Respir Actual* 2014;6:248-52.
55. Lee PN. The effect of reducing the number of cigarette smoked on risk of lung cancer, COPD, cardiovascular disease and FEV1-a review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013;67:372-81.
56. Berlin I. La réduction des risques et des dommages est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière de tabac? *Alcoologie et Addictologie* 2017;39:128-37.
57. Public Health England. E-cigarettes: an evidence up date. A report commissioned by Public Health England. London: PHE 2015.
58. Bam TS, Belle W, Berezhnova I, Jackson-Morris A, Jones A, Latif E, et al; Tobacco Control Department International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Position statement on electronic cigarettes or electronic nicotine delivery systems. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:5-7.
59. Bals R, Boyd J, Esposito S, Foronjy R, Hiemstra PS, Jiménez-Ruiz CA, et al. Electronic cigarettes: a task force report from the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 2019; 31:53.
60. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique ou e-cigarette étendus en population générale. 2016. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique 2016.
61. Zelwegger JP, Cattamanchi A, Sotgiu G. Tobacco and tuberculosis: could we improve tuberculosis outcomes by helping patients to stop smoking? *Eur Respir J* 2015;45:583-5.
62. Amara B, El Ghazi K, Rhahimi H, Elbiaze M, Nejari C, Chakib Benjelloun M. Attitudes et connaissance des pneumo-phtisiologues marocains vis-à-vis du tabagisme chez leur patients tuberculeux. *Rev Mal Respir* 2008;25:569-75.
63. Gravid-Baillon G, Perriot J, Fraisse P. Connaissances et pratiques en tabacologie au sein des centres de lutte antituberculeuse (CLATs) en France. *Rev Mal Respir* 2018;35: PA176.
64. Sereno AB, Soares EC, Lapa E Silva JR, Nápoles AM, Bialous SA, Costa E Silva VL, et al. Feasibility study of a smoking cessation intervention in Directly Observed Therapy Short Course tuberculosis treatment clinics in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2012;32:451-6.
65. Perriot J, Underner M, Peiffer G, Le Houezec J, Samalin L, Schmitt A, et al. Helping the "hard-core" smokers. *Rev Mal Respir* 2012;29:448-61.
66. Shin SS, Xiao D, Cao M, Wang C, Li Q, Chai WX, et al. Patient and doctor perspectives on incorporating smoking cessation into tuberculosis care in Beijing. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:126-31.
67. Ng N, Padmawati RS, Prabandari YS, Nichter M. The Union Smoking behavior among former tuberculosis patients in Indonesia: intervention is needed. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:567-72.