

Modélisation de la sensibilité, spécificité et valeurs prédictives de la recherche d'une hématurie par bandelettes réactives dans le diagnostic de l'infection par *Schistosoma haematobium*.

J.-F. Etard

Institut de recherche et de développement (IRD), BP 1386, Dakar, Sénégal. Tél.: 00 221 849 35 35. Fax : +221 832 43 07. E-mail : etard@ird.sn

Manuscrit n° 2555/Lisb. 6. Reçu le 18 mars 2003. Accepté le 18 septembre 2003. 3e congrès européen de médecine tropicale et santé publique, Lisbonne, Portugal, 8-12 septembre 2002.

Summary: Modelling sensitivity, specificity and predictive values of hematuria testing using reagent sticks in the diagnosis of *Schistosoma haematobium* infection.

Since its recognition as an effective tool to identify *Schistosoma haematobium* infection, haematuria detection has been used in several large scale control programs. However, large variations in performance between age groups, gender, prevalence and areas were observed. Correlation between the degree of haematuria and the intensity of infection and between intensity of infection with age and/or gender could partly explained these variations. Other factors, such as the circadian cycles and day-to-day variations of haematuria and egg excretion, a concomitant presence of blood in urine for another reason than schistosomiasis and the intrinsic characteristics of the reagents strips also contribute to the observed variations.

This study assessed the influence of age, gender and intensity of infection taken together on the performance of the diagnostic test by fitting logistic regression models.

During a socio-economic study of schistosomiasis, carried out between 1989 and 1991 in a rice-growing area located in Mali, West Africa, haematuria was detected by reagent strips among 2,873 six-year-old and more subjects randomly chosen from 14 villages. The "gold standard" of infection was provided by the parasite egg counts. Laboratory quality controls were implemented. Observed sensitivities, specificities, positive and negative predictive values were calculated by the standard two-by-two tables. The influence of age, gender, intensity of infection, measured in a continuous scale, on these parameters were studied by fitting two logistic models. The first one modelled sensitivity and specificity. The second one modelled predictive values. Goodness-of-fit tests were performed.

Large variations in the observed values of sensitivities, specificities and predictive values by age and gender were observed. The best fitted model for sensitivity and specificity included infection status, age, gender, intensity and an age by gender interaction. For the predictive values, the best model included haematuria, age, and an haematuria by age interaction.

Given the large variations in the performances across the covariates strata defined by cross-tabulation of the age/gender and intensity categories, this modelling approach provided a more realistic appraisal of the performances than using overall values obtained from a general two-by-two table. It allowed to assess the effect of the covariates of interest on the performances of the test and provided an adjustment of the performances on these covariates. The best fitted model was able to provide estimates of sensitivity for each age/gender stratum as a function of the intensity of infection, which could not be done by using the two-by-two table approach. A decrease in sensitivity adjusted for intensity of infection above 10 years of age among males is discussed. This modelling approach also uses all the information available and not only the data from the stratum of interest.

Résumé:

Depuis sa reconnaissance comme test de dépistage de l'infection due à *Schistosoma haematobium*, la détection d'une hématurie a été utilisée dans plusieurs programmes de lutte à grande échelle. Cependant, de grandes variations des performances selon l'âge, le sexe, la prévalence et les contextes épidémiologiques ont été observées, liées en partie aux corrélations entre l'hématurie et l'intensité de l'infection et entre l'intensité de l'infection et l'âge et/ou le sexe.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'influence de ces facteurs pris ensemble sur les paramètres de performances de la recherche d'une hématurie dans le diagnostic de la schistosomose urinaire et de prédire les valeurs de ces paramètres en faisant appel à des modèles logistiques.

À l'occasion d'une étude socio-économique de la schistosomose dans une zone hydro-agricole au Mali, une filtration de 50 ml d'urines et une recherche d'une hématurie ont été réalisées sur un échantillon aléatoire de 2873 sujets, âgés de 6 ans et plus, appartenant à 14 villages. Le diagnostic de référence a été fourni par les comptes d'œufs. Deux modèles logistiques prenant en compte simultanément les co-variables âge, sexe et intensité de l'infection en variable continue ont été ajustés, l'un pour estimer sensibilité et spécificité, l'autre pour estimer les valeurs prédictives.

Outre le statut de référence, le modèle sensibilité et spécificité a nécessité l'introduction de toutes les co-variables étudiées et une interaction âge x sexe. Outre l'hématurie, le modèle valeurs prédictives a inclus l'âge et une interaction âge x hématurie.

Cette approche modélisatrice a permis de tester l'effet des co-variables sur les performances du test et d'ajuster les mesures sur ces co-variables. Elle a fourni une estimation de la sensibilité pour chaque catégorie d'âge/sexe en fonction de l'intensité de l'infection. Une sensibilité moindre du test chez les sujets de sexe masculin âgés de plus de 10 ans, à intensité d'infection égale, est discutée.

diagnostic
validity
modelling
urinary schistosomiasis
haematuria
Mali
Sub-Saharan Africa

diagnostic
validité
modélisation
schistosomose urinaire
hématurie
Mali
Afrique intertropicale

Introduction

Depuis ses premières reconnaissances comme outil potentiel d'identification de l'infection à *Schistosoma haematobium* (2), le dépistage de l'hématurie utilisant des bandelettes réactives a été testé dans plusieurs pays africains (3, 5, 6, 7, 10, 17, 21, 23, 24, 25, 26) et utilisé à grande échelle dans un programme de chimiothérapie sélective (17, 18, 22).

De larges variations de sensibilité, spécificité et valeurs prédictives entre les zones endémiques, les groupes d'âge et le sexe, ont été observées. Ces variations ont justifié les recommandations d'évaluer les performances du diagnostic par bandelette réactive dans chaque contexte épidémiologique avant une utilisation à grande échelle (9, 20). La corrélation entre le degré de l'hématurie et l'intensité de l'infection mesurée par le nombre d'œufs pour une quantité donnée d'urine, d'une part (19), et la corrélation entre l'intensité de l'infection, l'âge et/ou le sexe, d'autre part (15), pourraient partiellement expliquer ces variations. D'autres facteurs tels que les cycles circadiens irréguliers de l'hématurie et de l'oviurie, avec leurs variations journalières déphasées, la contamination de l'urine par du sang d'une étiologie autre que bilharzienne et les caractéristiques intrinsèques des bandelettes, contribuent également aux variations observées (9).

Nous étudions ici l'influence simultanée de l'âge, du sexe et de l'intensité de l'infection sur les performances du diagnostic par bandelettes réactives en faisant appel à des modèles logistiques (4).

Matériel et méthodes

Protocole

Cette étude s'est déroulée dans le cadre d'une recherche sur l'impact socio-économique des schistosomoses dans une zone d'aménagement hydro-agricole au Mali, réalisée entre 1989 et 1992 (1). En décembre 1989, quatorze villages ont été sélectionnés et un échantillon aléatoire de 30 familles par village tiré. Les sujets âgés de 6 ans et plus ont été examinés et réexaminés un et deux ans plus tard. Un traitement de masse par du praziquantel (40 mg/kg) a été instauré dans sept villages en décembre 1989 et dans les autres en décembre 1990. Lors des visites annuelles de suivi après le traitement de masse, un nouveau traitement a été administré aux seules personnes excrétaut des œufs. Les données de la dernière visite (1991) ont été utilisées ici pour ajuster les modèles logistiques. Il a été demandé à chaque personne de fournir un échantillon complet d'urine entre 10 h et 15 h. L'hématurie a été recherchée immédiatement en utilisant des bandelettes Ecur Test® (Boehringer-Mannheim, Allemagne) et les résultats exprimés en 0, 1+, 2+ et 3+. Les quelques hématuries macroscopiques ont été combinées avec la catégorie 3+. L'examen de référence a été fourni par le nombre d'œufs par 10 ml d'urine. Une seringue 10ml a été employée pour mélanger l'urine en l'aspirant et en l'éjectant plusieurs fois. Un volume de 50 ml a été filtré sur papier Whatman n° 1 monté sur un support Millipore® de 25 millimètres. Le volume d'urine filtré et le nombre de filtres utilisés pour un examen ont été enregistrés. Après filtration, les filtres ont été colorés avec de la ninhydrine fraîchement préparée (3 %) et séchés. Le même jour, deux microscopistes ont compté le nombre d'œufs de *S. haematobium* à un agrandissement 10x après réhydratation du filtre. Le nombre d'œufs par filtre a été enregistré et, quand plusieurs filtres ont été utilisés pour un individu, les comptes ont été additionnés. Des œufs de *S. mansoni* ont parfois été trou-

vés mais n'ont pas été additionnés à ceux de *S. haematobium*. Les comptes des œufs ont été exprimés pour 10ml d'urine et une transformation Ln (compte œuf + 1) a été appliquée avant de calculer la moyenne géométrique dans chaque catégorie âge/sexe. L'intensité de l'infection a été classée en trois niveaux: nul, modéré (1-49 œufs/10 ml) et élevé (≥ 50 œufs/10 ml). Les récipients, les seringues et les supports de filtres ont été réutilisés après avoir été rigoureusement lavés avec un détergent. Deux contrôles de qualité ont été pratiqués: la distribution de fréquence du dernier chiffre des comptes d'œufs supérieurs à 19 œufs/10ml a été comparée à une distribution homogène et un échantillon aléatoire de 10 % des filtres a été réexaminé, après réhydratation, en janvier 1992, par un parasitologiste expérimenté. Quatre classes d'âge ont été créées: 6-9, 10-14, 15-19 et 20 ans et +.

Modélisation

Pour chaque catégorie d'âge et de sexe, les sensibilités, spécificités et valeurs prédictives observées ont été calculées à partir des tableaux croisant la présence d'œufs dans les urines, servant de référence, avec celle de l'hématurie, test diagnostic (14). Deux variables binomiales ont été créées, Y, codant la présence d'une hématurie, et X, codant la présence d'œufs dans les urines. Les covariables ont été définies par p variables Z_i ($i = 1, \dots, p$). Deux modèles logistiques ont été ajustés. Le premier modélise la probabilité d'observer un test diagnostic positif, conditionnellement à X et Z_i :

$$\text{logit } Pr(Y = 1 | X, Z_i) = \alpha + \beta \cdot X + \sum_{i=1}^p \gamma_i \cdot Z_i$$

Il a permis d'estimer la sensibilité, $\text{Pr}(Y = 1 | X = 1, Z_i)$ et la spécificité, $\text{Pr}(Y = 0 | X = 0, Z_i)$.

Dans le second modèle, le rôle joué par Y et X est inversé et la probabilité d'observer des œufs dans les urines, conditionnellement à Y et Z_i , est modélisée:

$$\text{logit } Pr(X = 1 | Y, Z_i) = \alpha + \beta \cdot Y + \sum_{i=1}^p \gamma_i \cdot Z_i$$

Il a permis d'estimer les valeurs prédictives:

VP positive = $\text{Pr}(X = 1 | Y = 1, Z_i)$

VP négative = $1 - \text{Pr}(X = 1 | Y = 0, Z_i)$.

BMDP a été utilisé pour toutes les analyses statistiques.

Résultats

Échantillon d'étude

L'échantillon éligible comptait 3752 individus et un prélèvement d'urines obtenu chez 2951 d'entre eux (257 refus et 544 pots à prélèvement retournés sans urine); 14 prélèvements ont dû être jetés du fait d'un volume inférieur à 10 ml. Plus de 75 % des individus ont fourni 50 ml d'urine et 10 sujets ont fourni seulement 10 ml. Les données étaient incomplètes chez 64 sujets (hématurie ou oviurie manquante). L'analyse a été faite sur 2873 observations, i.e. 76,5 % de l'échantillon éligible. La distribution par âge et sexe est donnée dans le tableau I. La distribution de l'âge et du sexe de l'échantillon étudié n'était pas significativement différente de celle de l'échantillon éligible (χ^2 ns). Les sex-ratios M:F étaient identiques (0,99 vs 0,98) et l'âge moyen non différent (28,0 vs 27,5 ans; t-test = 1,32 p = 0,09).

Contrôle de qualité

Aucune préférence pour un dernier chiffre par les microscopistes n'a été relevée (χ^2 ns). Au seuil d'un œuf/10 ml, la

concordance entre les deux examens des 294 filtres aléatoirement choisis s'est révélée excellente (χ^2 McNemar non significatif, kappa = 0,80).

Prévalence et densité de l'infection (tableau I)

La prévalence brute de l'infection était de 32,7 %. Prévalence et densité de l'infection ont montré un profil similaire vis-à-vis de l'âge. La prévalence diminuait avec l'âge dans les deux sexes (χ^2 de tendance linéaire, $p < 10^{-3}$). De même, la densité d'infection était fortement corrélée à l'âge dans les deux sexes (test non paramétrique de Kruskal-Wallis, $p < 10^{-3}$). Aucune différence de ces paramètres selon le sexe n'a été mise en évidence.

Tableau I.

Prévalence de l'infection par *S. haematobium* (P), prévalence de l'infection 50 œufs/10ml (P_{50+}), moyenne géométrique des comptes d'œufs (MG), prévalence de l'hématurie (HU), sensibilités observées (Se), spécificités (Sp) et valeurs prédictives (VP) de la détection de l'hématurie (HU) par les bandelettes réactives selon le sexe et l'âge, 2873 sujets, Mali, 1991.
Prevalence of *S. haematobium* infection (P), prevalence of infection 50 eggs/10ml (P_{50+}), geometric mean density of infection (GMD), prevalence of haematuria (HU), observed sensitivities (Se), specificities (Sp) and predictive values (VP) of reagent stick haematuria detection by gender and age (years), 2,873 subjects, Mali, 1991.

sexe	âge (années)	n	P %	P_{50+} %	MG	HU %	1+HU %	2+ %	Se %	Sp %	VP+ %	VP- %
M	6-9	153	66,7	9,2	3,9	62,7	28,1	78,4	68,6	82,3	61,4	61,4
	10-14	262	59,9	5,3	2,9	46,2	20,6	65,6	82,9	85,1	61,7	61,7
	15-19	212	36,8	2,4	1,7	29,7	15,6	55,1	85,1	68,3	76,5	76,5
	20+	797	15,9	0,1	1,2	17,7	5,4	41,7	86,9	37,6	88,7	88,7
	total	1424	32,6	2,5	1,6	29,6	12,1	60,1	85,2	66,3	81,6	81,6
F	6-9	143	68,5	8,4	3,9	58,0	32,9	70,4	68,9	83,1	51,7	51,7
	10-14	254	62,2	3,5	2,8	56,7	26,4	74,7	72,9	81,9	63,6	63,6
	15-19	173	40,5	1,7	1,7	50,3	21,4	75,7	67,0	60,9	80,2	80,2
	20+	879	17,2	0,5	1,2	29,0	8,9	51,7	75,7	30,6	88,3	88,3
	total	1449	32,9	1,9	1,6	39,3	15,8	66,7	74,2	55,9	81,9	81,9
total	2873	32,7	2,1	1,6	34,5	13,9	63,4	79,7	60,3	81,7	81,7	

Prévalence de l'hématurie (tableau I)

La prévalence brute de l'hématurie était de 34,5 %, proche de la prévalence de l'infection. Hématurie et proportion de sujets infectés évoluaient parallèlement selon l'âge. Chez les sujets masculins, la prévalence de l'hématurie diminuait régulièrement avec l'âge (χ^2 tendance linéaire = 168; $p < 10^{-3}$). Chez les sujets féminins, l'hématurie diminuait légèrement entre 6 et 19 ans puis fortement (χ^2 6-19 ans vs 20 ans +, $p < 10^{-3}$).

Sensibilités, spécificités et valeurs prédictives observées

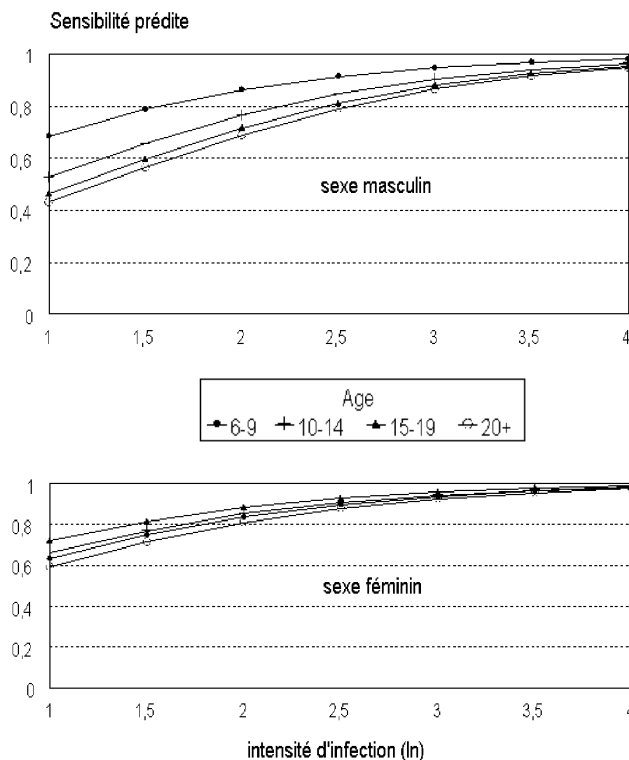
De larges variations des valeurs de ces paramètres ont été observées selon l'âge et le sexe et les valeurs globales ne peuvent s'appliquer à une strate âge/sexe particulière. La spécificité a montré une moindre variation par rapport aux autres paramètres et était globalement meilleure chez les garçons que chez les filles (85,2 % vs 74,2 %; $\chi^2 = 36,3$; $p < 10^{-3}$). La valeur la plus basse (67 %) a été relevée parmi les adolescentes de 15-20 ans. Les sensibilités plus élevées chez les sujets féminins comparés à celles des sujets masculins âgés de plus de 10 ans, avec par ailleurs une spécificité inférieure, indiquent une possible interaction sexe par âge. Comme attendu, la valeur prédictive positive de l'hématurie était parallèle à la variation de la prévalence avec l'âge tandis que la valeur prédictive négative évoluait dans la direction opposée. On n'a observé aucune différence importante des valeurs prédictives selon le sexe.

Modélisation de la sensibilité et de la spécificité

Le modèle logistique final était ajusté sur l'âge (4 classes), le sexe et l'intensité de l'infection introduite en variable continue (Ln nombre d'œufs+1/10 ml). Une interaction sexe x âge était nécessaire à un bon ajustement du modèle. La sensibilité prédite par le modèle pour une intensité d'infection

Figure 1.

Sensibilité prédite par le modèle logistique final* selon le sexe, l'âge et l'intensité de l'infection, 2873 sujets, Mali, 1991.
Predicted sensitivity by best fitted logistic model* according to gender, age and intensity of infection, 2,873 subjects, Mali, 1991.
* variable dépendante : hématurie; variable indépendante principale : infection (référence : non infecté); co-variables : âge (référence : 6-9 ans, 10-14, 15-19, 20+),



sexe (référence : M), interaction sexe.âge, Ln (nb œufs + 1/10 ml);
déviance = 385, ddl = 434, $p = 0,95$; χ^2 Hosmer-Lemeshow = 2,9, ddl = 8, $p = 0,93$.

donnée selon le sexe et l'âge est reproduite sur la figure 1. Par exemple, pour une faible intensité (Ln 2,5) et une forte (Ln 4), les sensibilités prédites atteignent respectivement 80 % et 90 % dans chaque strate âge/sexe. À intensité d'infection égale, la probabilité d'observer une hématurie était réduite de moitié dès l'âge de 10 ans dans le sexe masculin (tableau II). Dans le sexe féminin, cette diminution n'a été notée qu'après l'âge de 20 ans.

Tableau II.

Odd ratios de l'occurrence de l'hématurie par âge et sexe ajustés sur l'intensité de l'infection obtenus par le modèle logistique final sensibilité/spécificité, * 2873 sujets, Mali, 1991.
Odd ratio of the occurrence of haematuria by age and sex adjusted on intensity of infection, best fitted logistic model for sensitivity/specificity, * 2,873 subjects, Mali, 1991.

âge (années)	OR	95% IC	OR	95% IC
6-9	1		0,79	0,46-1,37
10-14	0,51	0,31-0,84	0,89	0,56-1,42
15-19	0,40	0,23-0,67	1,17	0,70-1,94
20+	0,35	0,23-0,53	0,67	0,44-1,03

* codage : cf. note figure 1

La spécificité prédite par le modèle pour chaque strate âge/sexe est très proche des valeurs observées (tableau III).

Tableau III.

Spécificités de l'hématurie dans le diagnostic de la schistosomose urinaire estimées par le modèle logistique final sensibilité/spécificité, * 2873 sujets, Mali, 1991.
Specificities of haematuria detection in the diagnostic of urinary schistosomiasis, best fitted logistic model for sensitivity/specificity, * 2873 subjects, Mali, 1991.

sexe \ âge	6-9 ans	10-14 ans	15-19 ans	20 ans
masculin	0,69 (0,59-0,77)	0,81 (0,75-0,85)	0,84 (0,79-0,89)	0,86 (0,84-0,88)
féminin	0,73 (0,64-0,81)	0,71 (0,57-0,82)	0,65 (0,57-0,72)	0,76 (0,74-0,79)

* codage : cf. note figure 1

Modélisation des valeurs prédictives

Le modèle final était ajusté sur l'âge avec une interaction âge x hématurie significative (tableau IV).

Tableau IV

Valeurs prédictives de l'hématurie dans le diagnostic de la schistosomose urinaire estimé par le modèle logistique final,* 2873 sujets, Mali, 1991.

Predictive values of haematuria detection in the diagnosis of urinary schistosomiasis, best fitted logistic model,* 2,873 subjects, Mali, 1991.

âge	6-9 ans	10-14 ans	15-19 ans	20 ans
VP+	0,83 (0,77-0,88)	0,84 (0,79-0,88)	0,64 (0,56-0,71)	0,33 (0,24-0,44)
VP-	0,56 (0,55-0,58)	0,62 (0,61-0,63)	0,78 (0,72-0,83)	0,89 (0,88-0,89)

* variable dépendante : infection ; variable indépendante principale : hématurie (référence : pas d'hématurie) ; co-variables : âge (référence : 6-9 ans, 10-14, 15-19, 20+), interaction âge.hématurie (modèle saturé) ; déviance =4,19,ddl =7,p =0,76.

Discussion

Cette approche de l'estimation des performances d'un test basée sur l'ajustement de modèles logistiques diffère de l'approche "classique" à partir des tableaux de contingence (4). Elle permet tout d'abord de tester l'effet de co-variables et d'ajuster les mesures sur ces co-variables. Ainsi, les effets de l'âge, du sexe et de l'intensité de l'infection ont été examinés pour ne retenir que ceux qui contribuent à une variation des performances du test. La prévalence de l'infection varie selon l'âge et le sexe, ce qui influe directement sur les valeurs prédictives. La sévérité de l'infection (intensité) ou un état de santé concomitant (sang dans l'urine d'une autre étiologie) peut modifier les valeurs de sensibilité et de spécificité. Ces variations nécessitent d'utiliser les valeurs des paramètres de performance pour chacune de ces strates, ce qui est plus juste que l'utilisation des valeurs globales obtenues à partir du tableau de contingence général. L'intérêt de la stratification par âge et sexe a d'ailleurs été relevé par d'autres auteurs (13). L'approche développée ici a estimé les paramètres de performance pour chaque strate d'âge et de sexe avec un ajustement sur l'intensité de l'infection pour certains d'entre eux. La sensibilité a été estimée pour chaque strate âge/sexe en fonction de l'intensité de l'infection introduite dans le modèle comme variable continue. Dans une approche "classique" par tableaux de contingence, une telle estimation n'aurait pu être qu'approchée en stratifiant simultanément sur l'âge, le sexe et l'intensité après catégorisation. Dans l'approche "classique", la taille de l'échantillon nécessaire pour obtenir des estimations réalistes augmente rapidement avec le nombre de strates. L'approche modélisatrice a alors l'avantage d'utiliser toutes les données à la fois, et pas seulement celles de la strate concernée par l'estimation. L'utilisation des données collectées est donc maximisée.

La plus faible spécificité et la plus forte sensibilité, à intensité d'infection égale, dans le sexe féminin à partir de l'âge de 10 ans, sont sans doute à attribuer à la présence de sang d'origine gynécologique (11, 12). Plusieurs hypothèses peuvent être examinées pour expliquer la fréquence moindre de l'hématurie après l'âge de 10 ans chez les sujets masculins à intensité d'infection égale: une heure de dépistage différente entre les plus jeunes et les plus âgés du fait d'activités différentes, conditionnant par ailleurs la forme du cycle circadien de l'hématurie (16); une co-morbidité, source d'hématurie supplémentaire telle qu'une infection urinaire, plus fréquente chez les plus jeunes; des remaniements histologiques survenus avec l'ancienneté de l'infection à l'origine de lésions moins hémorragiques; des lésions de l'arbre urinaire différant selon l'âge avec un potentiel hémorragique différent. Ces hypothèses

n'ont pas pu être examinées dans le cadre de cette étude ne comportant en particulier pas d'examen échographiques de l'arbre urinaire.

Conclusion

Cette étude confirme de nouveau l'intérêt du dépistage de l'hématurie dans l'évaluation épidémiologique de l'endémie bilharzienne tout en soulignant les limites de sa généralisation à toutes les catégories d'âge, de sexe et d'intensité.

Remerciements

Cette étude a reçu le soutien financier du FED, de l'UNICEF, de la Coopération française et de la GTZ. Nos remerciements vont aux Dr M. AUDIBERT, responsable de l'étude socio-économique (CNRS-INRSP, Bamako), A. DIARRA, M. TRAORE, S. TRAORE, S. KEITA (INRSP/Programme de lutte contre les schistosomes et Projet d'appui à la recherche en santé publique, Bamako), M. DIALLO (ENMP, Bamako). Le contrôle de qualité a été réalisé par le Dr E. BOREL (Université C. Bernard Lyon 1, France).

Références bibliographiques

- AUDIBERT M & ETARD JF - Productive benefits after investment in health in Mali. *Econ Develop Cult Change*, 2003, **51**, 769-782.
- BRIGGS M, CHADFIELD M, MUMMERY D & BRIGGS M - Screening with reagent strips. *Brit Med J*, 1971, **iii**, 433-434.
- COOPAN RM, SCHUTTE CHJ, MAYET FGH, DINGLE CE, VAN DEVENTER JM & MOSESE PG - Morbidity from urinary schistosomiasis in relation to intensity of infection in the Natal Province of South Africa. *Am J Trop Med Hyg*, 1986, **35**, 765-776.
- COUGHLIN SS, TROCK B, CRIQUI MH, PICKLE LW, BROWNER D & REFFT MC - The logistic modeling of sensitivity, specificity, and predictive value of diagnostic. *J Clin Epidemiol*, 1992, **45**, 1-7.
- ELTOUM IA, SULAIMAN S, ISMAIL BM, ALI MMM, ELFATIH M & HOMEIDA MMA - Evaluation of haematuria as an indirect screening test for Schistosomiasis *haematobium*: a population-based study in the White Nile province, Sudan. *Acta Trop*, 1992, **51**, 151-157.
- ETARD JF, AUDIBERT M & DABO A - Age-acquired resistance and predisposition to reinfection with *Schistosoma haematobium* after treatment in Mali. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **52**, 549-558.
- ETARD JF & BOREL E - Epidemiological survey of urinary schistosomiasis in southeastern Mauritania. *Trop Med Parasitol*, 1987, **38**, 27-30.
- FELDMEIER H, DOERING E & DAFFALLA AA - Simultaneous use of sensitive filtration technique and reagent strips in urinary schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1982, **76**, 416-421.
- FELDMEIER H & POGGENSE G. Diagnostic techniques in schistosomiasis control. A review. *Acta Trop*, 1993, **52**, 205-220.
- GIGASE PL, MANGELSCHOTS E, BOCKAERT R, AUTIER P & KESTENS L - Indicateurs simples de la prévalence et l'intensité de la bilharziose urinaire au Tchad. (French). *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1988, **68**, 123-132.
- GUNDERSEN SG, KJETLAND EF, POGGENSE G, HELLING-GIESE G, RICHTER J, et al. Urine reagent strips for diagnosis of schistosomiasis *haematobium* in women of fertile age. *Acta Trop*, 1996, **62**, 281-287.
- HALL A & FENTIMAN A - Blood in the urine of adolescent girls in an area of Ghana with a low prevalence of infection with *Schistosoma haematobium*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1993, **93**, 411-412.
- HAMMID TA, GABR NS, TALAAT MM, ORIEBY A, SHAWKY E & STRICKLAND T - Haematuria and proteinuria as predictors of *Schistosoma haematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, **57**, 363-367.
- HENNEKENS CH, BURING JE & MAYRENT SL (Eds) - *Epidemiology in medicine*. 1st ed. Boston: Littke, Brown and Company; 1987.

15. JORDAN P & WEBBE G - In: JORDAN P, WEBBE G & STURROCK RF (Eds) - *Human schistosomiasis*. Wallingford: Cab International, 1993, pp. 87-158.
16. LENGELER C, KOMBA S & MORONA D - Urinary schistosomiasis: Influence of the circadian variation of haematuria and proteinuria on reagent stick testing. *Acta Trop*, 1991, **48**, 313-317.
17. LENGELER C, MSHINDA H, MORONA D & de SAVIGNY D - Urinary schistosomiasis: testing with urine filtration and reagent sticks for haematuria provides a comparable prevalence estimate. *Acta Trop*, 1993, **53**, 39-50.
18. LWAMBO NJS, SAVIOLI L, KISUMKU UM, ALAWI KD & BUNDY DAP - Control of *Schistosoma haematobium* morbidity on Pemba Island: validity and efficiency of indirect screening tests. *Bull OMS*, 1997, **75**, 247-252.
19. MOTT KE, DIXON H, OSEI-TUTU E & ENGLAND EC - Relation between intensity of *S. haematobium* infection and clinical haematuria and proteinuria. *Lancet*, 1983, **I**, 1005-1008.
20. MOTT KE, DIXON H, OSEI-TUTU E, ENGLAND EC, EKUE K & TEKLE A - Evaluation of reagent strips in urine tests for detection of *Schistosoma haematobium* infection: a comparative study in Ghana and Zimbabwe. *Bull OMS*, 1985, **76**, 125-133.
21. PUGH RN, BELL DR & GILLES HM - Malumfashi Endemic Diseases Research Project, XV. The potential medical importance of bilharzias in northern Nigeria: a suggested rapid, cheap and effective solution for control of *Schistosoma haematobium* infection. *Ann Trop Med Parasitol*, 1980, **74**, 597-613.
22. SAVIOLI L & MOTT KE - Urinary schistosomiasis on Pemba island: low-cost diagnosis for control in a primary health care setting. *Parasitol Today*, 1989, **10**, 333-337.
23. STEPHENSON LS, LATHAM MC, KINOTI SN & ODUORI ML - Sensitivity and specificity of reagent strips in screening of Kenyan children for *Schistosoma haematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg*, 1984, **33**, 862-871.
24. TANNER M, HOLZER B, MARTI HP, SALADIN B & DEGREMONT AA - Frequency of haematuria and proteinuria among *Schistosoma haematobium* infected children of two communities from Liberia and Tanzania. *Acta Trop*, 1983, **40**, 231-237.
25. TAYLOR P, CHANDIWANA SK & MATANHIRE D - Evaluation of the reagent strip test for haematuria in the control of *Schistosoma haematobium* infection in schoolchildren. *Acta Trop*, 1990, **47**, 91-100.
26. WILKINS HA, GOLL P, MARSHALL TF & MOORE P - The significance of proteinuria and haematuria in *Schistosoma haematobium* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1979, **73**, 74-80.