

Biostatistique: pure théorie ou outil utile pour la santé Recherche dans les pays en développement*

par

Michèle DRAMAIX-WILMET¹, Paluku BAHWERE², Etienne MUGISHO²,
M. HALIDOU DOUDOU³, Christelle SENTERRE² & Philippe HENNART⁴

MOTS-CLES. — Recherche en PeD; Analyse statistique; Epidémiologie; Malnutrition; Mortalité intra-hospitalière.

RÉSUMÉ. — La recherche dans les pays en développement (PeD) pose notamment le problème de la conduite d'enquêtes de bonne qualité méthodologique. L'objectif de ce travail est de montrer l'apport de la biostatistique dans ce cadre. Trois exemples sont décrits. Un recueil systématique de données dans trois maternités du Nord-Kivu a permis de suivre l'évolution du petit poids de naissance, de la mortalité et d'autres variables. A l'hôpital pédiatrique de Lwiro, les études réalisées dès 1986 ont permis d'identifier les principaux facteurs de risque de mortalité; l'évaluation systématique des activités a été poursuivie par les acteurs de terrain et la mortalité a chuté de 14 % en dix ans. Une méta-analyse des études sur l'impact de la supplémentation en spiruline en Afrique, a mis en évidence le manque de rigueur; cependant, un nouvel essai clinique de qualité a pu être réalisé au Niger. La formation en biostatistique de personnes responsables de projets est essentielle.

Introduction

La recherche en PeD se heurte à des problèmes de différentes natures, notamment un contexte parfois très difficile (instabilité politique, guerres, ...), la faible disponibilité d'infrastructures, telles que laboratoires, chaîne de froid, etc. (PORIGNON *et al.* 1998) et aussi trop souvent, le manque de ressources humaines. L'importance du renforcement de la capacité à mener des recherches en santé a

* Communication présentée à la séance de la Classe des Sciences naturelles et médicales tenue le 23 février 2010. Texte reçu le 27 septembre 2010.

¹ Membre de l'Académie; Ecole de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles, route de Lennik 808, CP 598, B-1070 Bruxelles (Belgique).

² Ecole de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles, route de Lennik 808, CP 598, B-1070 Bruxelles (Belgique).

³ Hôpital National de Niamey, BP 238, Niamey (Niger).

⁴ Membre de l'Académie; Ecole de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles, Campus Erasme, CP 595, route de Lennik 808, B-1070 Bruxelles (Belgique).

été soulignée dans la littérature (WITHWORTH *et al.* 2008, FATHALLA 2004). Une bonne collaboration entre partenaires Nord-Sud est aussi un élément positif et essentiel pour le renforcement de cette capacité (PORIGNON *et al.* 1998).

La diffusion des résultats, tant localement qu'internationalement, est également indispensable. Ce dernier point n'est pas évident; en effet, plusieurs publications ont montré que dans le domaine médical et dans les revues de haut niveau, la proportion d'articles consacrés à des recherches menées en PeD était très faible. LOWN & BANERJEE (2006) ont montré que sur près de neuf mille articles du *New England Journal of Medicine*, moins de 3 % concernaient des problèmes de santé en PeD.

On remarque que les comités de lecture des journaux scientifiques comportent très peu de *reviewers* issus de pays à faible revenu: en 2003, 2/24 pour le *Lancet* et aucun pour d'autres journaux tels que le *British Medical Journal* (BMJ), le *New England Journal of Medicine* ou le *Journal of the American Medical Association* (JAMA) (HORTON 2003).

Les résultats d'une enquête quantitative ne seront publiés et largement diffusés que si son protocole est de bonne qualité méthodologique, les données analysées avec les techniques statistiques adéquates et les résultats interprétés et présentés correctement. Les mêmes qualités sont requises pour que les résultats d'une enquête puissent être utilisables sur le terrain.

L'objectif de ce travail est de montrer l'apport des outils statistiques dans le cadre de recherches et activités de santé publique menées en PeD.

Méthodologie

Les résultats présentés sont issus de différentes recherches menées dans trois régions d'Afrique: au Nord et Sud-Kivu en République Démocratique du Congo (RDC) et à Niamey au Niger.

Au Nord-Kivu, dans les maternités, un recueil systématique des données sur base d'un formulaire standardisé, a été organisé depuis 1980 dans le cadre des activités du «Centre Médical et Scientifique de l'Université Libre de Bruxelles pour ses Activités de Coopération» (CEMUBAC) (MUSUBAO *et al.* 1991). A la maternité de Rutshuru, entre 1980 et 1998, treize mille quarante-deux accouchements ont été recensés et les données s'y rapportant ont été analysées (MUGISHO *et al.* 2002a,b; MUGISHO 2002). Ces premiers résultats ont servi de point de départ à une réflexion plus globale sur la santé du couple mère-enfant dans la région et des études épidémiologiques visant à analyser certains aspects particuliers ont été mises sur pied. C'est ainsi qu'une étude de cohorte rétrospective et une étude de cohorte prospective ont été entreprises en 1995-96 dans les hôpitaux de Kirotshe et Rutshuru afin d'analyser la pertinence des critères utilisés dans les consultations prénatales (CPN) pour envoyer les femmes vers un hôpital de référence (MUGISHO 2002, MUGISHO *et al.* 2003a). Deux études d'intervention ont ensuite été menées dans le but d'analyser l'impact de différents types de traitement pré-

ventifs contre le paludisme sur la santé de la mère et de son nouveau-né (MUGISHO 2002, MUGISHO *et al.* 2003b). Au Sud-Kivu, un recueil systématique standardisé et informatisé des données d'admission a démarré à l'hôpital pédiatrique de Lwiro en 1986. L'hôpital de Lwiro, situé au Sud-Kivu, est spécialisé dans la réhabilitation nutritionnelle et accueillait à cette époque environ huit cents enfants par an dont les trois quarts en malnutrition sévère (HENNART *et al.* 1989, BAHWERE 2002). Une première analyse des données utilisant différentes méthodes statistiques a porté sur la mortalité intra-hospitalière des années 1986 à 1991 (DRAMAIN *et al.* 1993a, b). L'ensemble des données recueillies entre 1986 et 2001 ont été analysées par la suite avec pour objectif d'étudier, d'une part, l'évolution du profil des enfants admis et de l'autre, l'impact des améliorations de la prise en charge sur la mortalité. Ce travail a également permis d'établir des modèles de prédiction de la mortalité (BAHWERE 2002).

La troisième recherche présentée dans ce travail a été réalisée en 2006-2007 à Niamey, au Niger. Il s'agit d'un essai clinique randomisé, contrôlé en double aveugle, incluant deux groupes de deux cents enfants dont l'objectif était d'évaluer l'impact de la spiruline sur la réhabilitation nutritionnelle d'enfants en malnutrition sévère (HALIDOU DOUDOU *et al.* 2008, HALIDOU DOUDOU 2008).

Les travaux cités ci-dessus ont impliqué l'utilisation d'une panoplie de méthodes statistiques et épidémiologiques de la rédaction du protocole à l'analyse. Outre les statistiques descriptives et tests statistiques usuels (test t, analyse de variance, tests non paramétriques, χ^2 , corrélation, ...) (ALTMAN 2008), des méthodes plus avancées ont été appliquées. Parmi celles-ci, on relèvera notamment: l'analyse de survie univariée et multivariable, les courbes ROC, la régression linéaire et logistique et la mété-analyse (KRAEMER 1992, CUCHERAT *et al.* 1997, KLEINBAUM *et al.* 1997, HOSMER & LEMESHOW 2000).

Résultats

RECEUIL SYSTEMATIQUE DES DONNEES DES MATERNITES DU NORD-KIVU

A la maternité de Rutshuru, treize mille quarante-deux accouchements ont été enregistrés entre 1980 et 1998; le tableau 1 présente la synthèse des résultats obtenus globalement pour les principales issues analysées.

Tableau 1
Fréquences et proportions des différentes issues observées
à la maternité de Rutshuru (Nord-Kivu) – 1980-1998

Issues	n (%)
Césarienne (n = 13 021)	1 951 (15,0)
Autre dystocie (n = 13 021)	1 538 (11,8)
Décès maternel (n = 12 987)	243 (1,9)
Décès périnatal (n = 13 026)	1 035 (7,9)
Petit poids de naissance (n = 13 020)	2 283 (17,5)

On notait également que sur l'ensemble de la période étudiée, 35 % des femmes admises avaient présenté au moins une des cinq caractéristiques suivantes: âge < 16 ans ou > 39 ans, nulliparité et taille < 1,5 m, parité > 5 et bau-deloque < 16 cm, considérées comme facteurs de risque et faisant partie des critères justifiant une référence vers l'hôpital pour l'accouchement.

L'analyse de l'évolution des caractéristiques des femmes et des différentes issues a montré que la proportion de femmes présentant au moins un facteur de risque avait légèrement augmenté au fil du temps et que la proportion de césariennes avait, quant à elle, très fortement augmenté (fig. 1). Les proportions de décès maternels, périnatals et de petits poids de naissance (PPN) étaient élevées (*cf.* tab. 1) et sont restées pratiquement stables durant la période analysée.

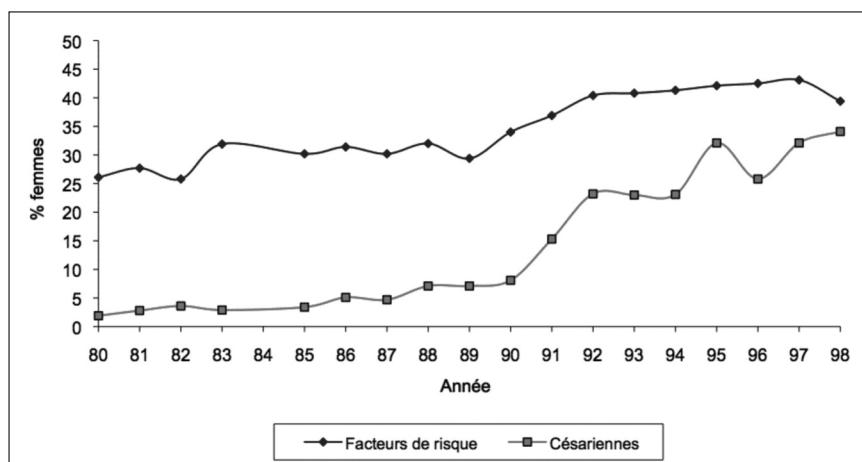


Fig. 1. — Evolution des proportions de césariennes et des proportions de femmes présentant au moins un facteur de risque de complication à l'accouchement. Maternité de Rutshuru (Nord-Kivu) – 1980-1998.

Les deux études épidémiologiques d'observation menées en 1995-96 avaient pour but d'étudier le lien entre les facteurs de risque, la référence à partir de la CPN et les issues périnatales. La première de ces deux études, une étude de cohorte rétrospective incluait mille cent soixante-deux accouchements et la seconde, une étude de cohorte prospective, quatre mille quatre-vingts femmes suivies pendant six semaines. Ces études ont montré que la stratégie basée sur la détection et la référence à la CPN des femmes à risque de complication avait une performance faible; c'est ainsi que l'analyse de l'étude de cohorte prospective indiquait que seulement sept des vingt-trois facteurs de risque pris en compte en CPN étaient associés à l'une ou l'autre des issues négatives de la grossesse envisagées.

Les deux études d'intervention qui ont ensuite été menées se sont centrées sur l'efficacité de la stratégie basée sur la prophylaxie donnée contre la malaria lors

des CPN. Le premier essai clinique était destiné à comparer les effets de la prophylaxie par la chloroquine donnée tôt (deuxième trimestre) ou tard (troisième trimestre) lors des visites prénatales, sur la prévalence de la malaria et de ses conséquences sur la santé du couple mère-enfant. Cet essai n'a montré aucune différence significative entre les résultats des deux groupes mais on constatait que la prise du traitement était loin d'être régulière. Par exemple, parmi les cent vingt-huit femmes qui auraient dû recevoir cinq fois le traitement, seulement 31 % d'entre elles avaient effectivement reçu leurs cinq doses. Par ailleurs, la résistance du *P. falciparum* à la chloroquine pouvait également être une explication à l'absence d'effet de l'intervention. C'est pourquoi un autre essai clinique a été conduit afin de tester un autre traitement préventif qui n'exigerait pas de prises répétées. Ce nouvel essai a donc comparé les effets de la chloroquine et du Fansidar donnés à la CPN sur la prévalence de la malaria, ses conséquences sur la santé du couple mère-enfant et sur la croissance du nouveau-né. L'analyse a montré que le risque de parasitémie à l'accouchement était réduit chez les mères traitées au Fansidar, que leur hémoglobine était en moyenne plus élevée de 0,2 g/dl et que les enfants de ces femmes avaient en moyenne un poids supérieur de 66 g et une taille supérieure de 0,3 cm. De plus, on observait que cet avantage pondéral et statural persistait jusqu'à douze mois.

RECEUIL SYSTEMATIQUE DES DONNEES A L'ADMISSION A L'HOPITAL PEDIATRIQUE DE LWIRO (SUD-KIVU)

En 1986, un formulaire standardisé de recueil des données d'admission et d'évolution des enfants hospitalisés a été mis au point et informatisé à l'hôpital pédiatrique de Lwiro.

Les données recueillies entre le début du projet (octobre 1986) et 1988 (mille cent vingt-neuf enfants) ont fait l'objet d'une analyse approfondie dont l'objectif était de rechercher les variables d'admission qui pourraient permettre d'identifier les enfants les plus à risque de décès. Le problème a été abordé selon différentes méthodes: une approche basée sur le risque au cours de laquelle les caractéristiques des enfants présentant un risque accru de décès ont été identifiées (tab. 2) et une approche diagnostique où les méthodes classiques d'évaluation des tests diagnostiques ont été appliquées. L'approche basée sur le risque a mis en évidence un risque nettement accru de décès chez les enfants à taux d'albumine bas (< 16 g/L; risque multiplié par 10,6), atteints d'œdèmes (risque multiplié par 3,1) ou avec un périmètre brachial < 125 (risque multiplié par 3,7) (tab. 2). Pour les enfants admis durant cette période (1986-88), les signes cliniques d'infection avaient un impact nettement moins marqué sur la mortalité et le plus souvent statistiquement non significatif.

L'approche diagnostique a conduit à proposer deux combinaisons de plusieurs indicateurs: la première était très simple et se basait sur des mesures facilement disponibles, à savoir le PBR et les œdèmes, tandis que la seconde se basait en

plus sur des mesures biologiques: albumine et transthyrétine. La sensibilité du modèle simple (proportion d'enfants déclarés «positifs» parmi les enfants décédés) valait 85 % et sa spécificité (proportion d'enfants déclarés «négatifs» par le modèle parmi les enfants sortis vivants de l'hôpital) valait 65 %. Ces mêmes caractéristiques atteignaient respectivement 91 et 76 % pour le modèle plus complexe. Les modèles une fois établis devaient être validés, ce qui a été fait sur les données des années 1989 à 1991 et les résultats de la validation étaient tout à fait satisfaisants.

Tableau 2

Mortalité (%) et risques relatifs de décès, en fonction du périmètre brachial, de l'albumine sérique et de la présence d'œdèmes relevés à l'admission des enfants admis à Lwiro

	Mortalité (%)	Risque relatif (IC 95 %)
Périmètre brachial (mm) (n = 1 043)		
< 115	32,6	3,7 (2,6 – 5,3)
115 -< 125	20,8	2,4 (1,6 – 3,6)
125 -< 135	13,3	1,5 (0,9 – 2,4)
≥ 135	8,8	1,0
Sérumalbumine (g/L) (n = 1 022)		
< 16	40,7	10,6 (5,5 – 20,5)
16 -< 23	14,8	3,9 (1,9 – 7,8)
23 -< 30	8,5	2,2 (1,1 – 4,6)
≥ 30 g/dl	3,8	1,0
Œdèmes (n = 1 106)		
présents	31,9	3,1 (2,4 – 4,0)
absents	10,3	1,0

* Intervalle de confiance à 95 %.

La récolte des données à Lwiro s'est poursuivie et leur analyse a inspiré un nouveau travail de recherche qui a permis notamment d'analyser l'évolution de la mortalité (figs 2 et 3) et de mettre en évidence l'impact de l'amélioration de la prise en charge sur la proportion de décès, en particulier chez les enfants en malnutrition sévère (fig. 3) pour qui on constate une diminution très nette de la mortalité.

De nouveaux modèles de prédiction de la mortalité ont également été mis au point sur les données de 1993 à 1997 et validés sur les données de 1998-99. Ces nouveaux modèles incluaient des paramètres infectieux et nutritionnels et devaient permettre une meilleure appréciation des variations de la mortalité au cours du temps et une meilleure identification des sous-groupes nécessitant une attention particulière.

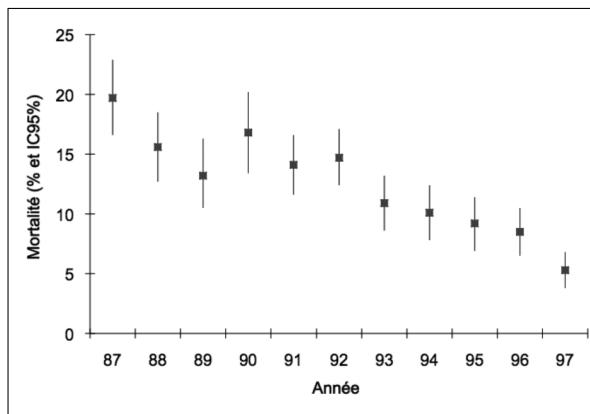


Fig. 2. — Evolution de la mortalité intra-hospitalière (%) et intervalle de confiance à 95 %) à l'hôpital pédiatrique de Lwiro entre 1987 et 1997.

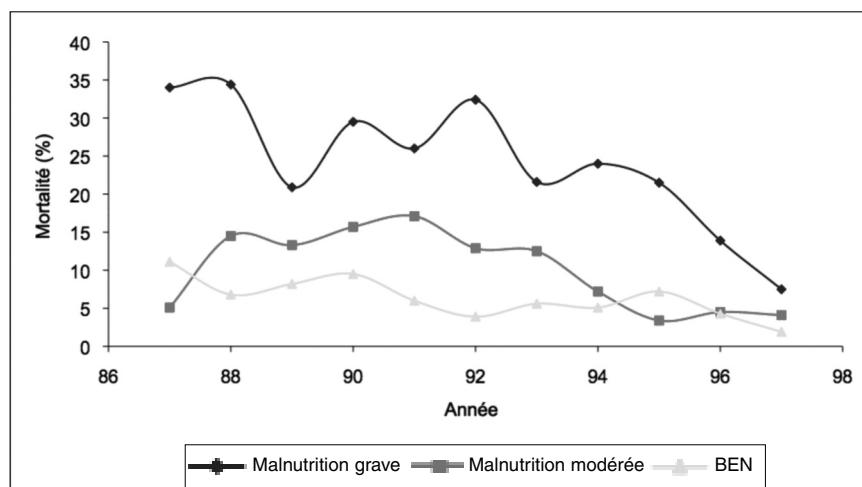


Fig. 3. — Evolution de la mortalité intra-hospitalière (%) en fonction de l'état nutritionnel (malnutrition grave, malnutrition modérée et bon état nutritionnel – BEN) à l'hôpital pédiatrique de Lwiro entre 1987 et 1997.

IMPACT D'UNE SUPPLEMENTATION EN SPIRULINE CHEZ DES ENFANTS MALNUTRIS SEVERES DANS LE CADRE DE LA REHABILITATION NUTRITIONNELLE A NIAMEY (NIGER)

Une revue et méta-analyse des études portant sur l'impact de la spiruline dans le cadre de la réhabilitation nutritionnelle d'enfants ont mis en évidence certains effets bénéfiques de la spiruline, tel par exemple son effet bénéfique sur le poids

pour taille (différence standardisée spiruline-contrôle, positive et significativement différente de 0) (fig. 4).

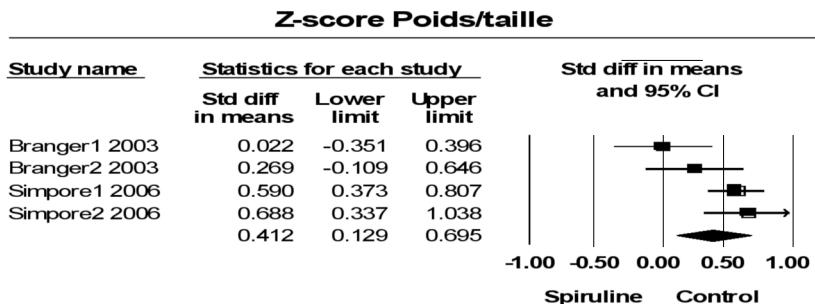


Fig. 4. — Effets standardisés par étude et globaux (IC 95 %) de la spiruline par rapport au groupe témoin pour le Z-score Poids/taille. Essais contrôlés.

Cependant, les études existantes sur le sujet étaient peu nombreuses et souvent de qualité méthodologique faible, de sorte que les résultats de la méta-analyse ne permettaient pas de tirer des conclusions claires sur l'effet réel de la spiruline.

Un essai clinique de méthodologie rigoureuse: placebo contrôlé (le groupe d'enfants qui recevait la spiruline a été comparé à un groupe témoin qui recevait une poudre semblable extérieurement à la spiruline mais n'ayant pas ses propriétés nutritionnelles), randomisé (les sujets ont été alloués de façon aléatoire au groupe placebo ou au groupe spiruline), et en double aveugle (ni les personnes qui récoltaient les données des enfants, ni les parents ne connaissaient le traitement), de grande taille, a donc été entrepris dans des centres de réhabilitation nutritionnelle à Niamey. La figure 5 schématisé le déroulement de cet essai clinique dont les résultats sont encourageants puisque, par exemple, même si la différence n'est pas significative, la mortalité a baissé de 5 % dans le groupe d'enfants qui a reçu la spiruline.

Discussion

Le recueil de données, systématique ou pas, d'un service de santé au niveau de la communauté est une étape importante pour essayer d'améliorer le fonctionnement de ce service ou d'identifier l'importance des problèmes de santé.

Ce recueil de données exige du personnel de santé ou des enquêteurs une méthodologie épidémiologique rigoureuse et un sens de l'observation qui s'inscrivent parfaitement dans le cadre d'un travail de qualité. On obtient ainsi des statistiques en santé publique essentielles pour attirer l'attention sur les problèmes et suggérer des solutions (STOTO 2000). Le besoin de statistiques sanitaires valables dans les pays du Sud reste d'ailleurs important (GHYS 2006, OKONJO-IWEALA & OSAFO-KWAAKO 2007).

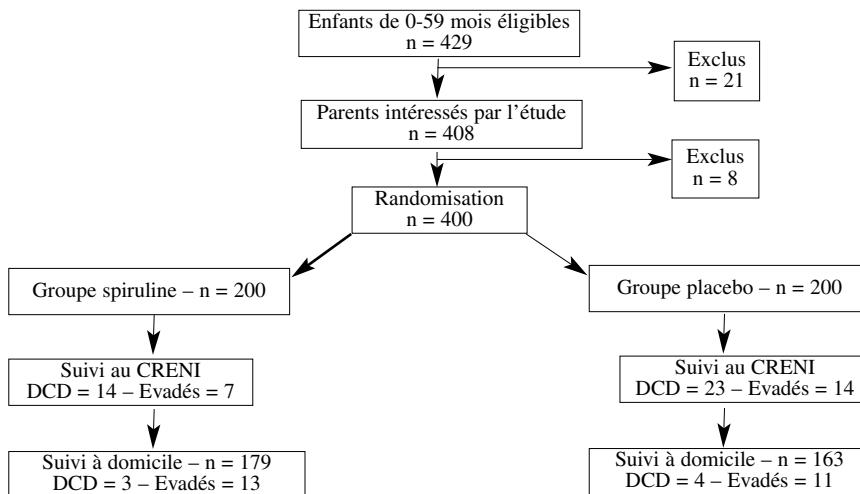


Fig. 5. — Schéma de l'essai clinique de supplémentation en spiruline d'enfants à malnutrition sévère à Niamey.

Favoriser l'analyse de ces données et leur interprétation par ces mêmes personnes renforce les capacités de recherche et d'analyse critique de leurs activités en matière de santé publique et leur permet ainsi de les améliorer. Cette étape complémentaire implique une maîtrise suffisante des méthodes statistiques et leur utilisation adéquate.

Les résultats épingleés dans cet article illustrent l'intérêt de cette maîtrise biostatistique pour les chercheurs et le personnel sanitaire qui peuvent ainsi s'approprier les résultats obtenus et se voir encourager dans leurs démarches. Si le suivi d'un enfant guéri de la rougeole encourage le clinicien, la démonstration d'une amélioration de la couverture vaccinale au niveau de la communauté stimule les acteurs de santé publique.

Le CEMUBAC «Soins de Santé Primaires et Nutrition», sous l'égide duquel les travaux de recherche du Nord et Sud-Kivu ont été impulsés, a depuis longtemps développé un modèle de coopération dont deux des trois axes sont: le développement du programme de formation du personnel de santé, notamment par l'octroi de bourses d'études, et la promotion d'un programme de surveillance épidémiologique et de recherche (HENNART & TONGLET 1991, PORIGNON *et al.* 2005). Les recherches présentées ci-dessus ont été réalisées par des partenaires du Sud, médecins ou gestionnaires qui, une fois formés en particulier dans le domaine des méthodes quantitatives, ont bâti et réalisé leurs propres projets de recherche. Les analyses que ces chercheurs ont effectuées, ont apporté des éléments essentiels dans le cadre de la santé du couple mère-enfant au Nord-Kivu et ont largement contribué à l'amélioration de la prise en charge des enfants à l'hôpital de Lwiro ainsi qu'à la diminution de la mortalité dans cet hôpital.

Le troisième exemple présenté est celui d'une doctorante nigérienne qui a élaboré et conduit son propre projet de recherche en nutrition. Au Niger, comme dans beaucoup d'autres PeD, la réhabilitation nutritionnelle avec les faits thérapeutiques F75-F100, telle que recommandée par l'OMS (WHO 2002), pose le problème de l'approvisionnement et du coût de ces aliments. Les propriétés nutritionnelles de la spiruline sont connues depuis longtemps. Cette algue riche en protéines est cultivée dans plusieurs pays d'Afrique, au Niger notamment, et sa culture n'exige que du matériel peu sophistiqué. Quelques études d'intervention avaient été menées pour analyser l'impact de la spiruline dans le cadre de la réhabilitation nutritionnelle des enfants, mais la revue et la méta-analyse de ces études ont mis en évidence leurs faiblesses méthodologiques (HALIDOU DOUDOU *et al.* 2008, HALIDOU DOUDOU 2008). L'étude d'intervention effectuée dans le cadre d'un travail de doctorat avait pour but de proposer une solution à ces problèmes. Cette recherche a pu être menée à terme grâce à la formation et à l'offre de bourses de formation par la CUD (Commission Universitaire pour le Développement).

En conclusion, la biostatistique est une science indispensable à la bonne conduite des études de terrain quantitatives tant d'observation que d'intervention. La formation des collègues responsables de projets ou enseignants-chercheurs est nécessaire et doit être développée aussi bien pour les rendre capables de mener ces études que pour renforcer l'enseignement supérieur local.

BIBLIOGRAPHIE

- ALTMAN, D. G. 2008. *Practical Statistics for Medical Research*. — London, Taylor & Francis, Monographs on Statistics and Applied Probability, 450 pp.
- BAHWERE, P. 2002. Contribution à l'amélioration et à l'évaluation de la prise en charge de l'enfant hospitalisé en Afrique centrale (République Démocratique du Congo). Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en santé publique. — Bruxelles, Université Libre de Bruxelles, Ecole de Santé publique.
- CUCHERAT, M., BOISSEL, J. P. & LEIZOROVICZ, A. M. 1997. Méta-analyse des essais thérapeutiques. — Paris, Masson, *Coll. Evaluation et Statistique*, 390 pp.
- DRAMAIX, M., HENNART, P., BRASSEUR, D., BAHWERE, P., MUDJENE, O., TONGLET, R., DONNEN, P. & SMETS, R. 1993a. Serum albumin concentration, arm circumference, and œdema and subsequent risk of dying in children in central Africa. — *BMJ*, **307** (6906): 710-713.
- DRAMAIX, M., HENNART, P., BAHWERE, P., MUDJENE, O., SMETS, R., DONNEN, P., TONGLET, R. & BRASSEUR, D. 1993b. Value of nutritional indicators for the prognosis of intrahospital mortality in children in Kivu. — *Rev. Epidémiol. Santé Publique*, **41** (2): 131-138.
- FATHALLA, M. F. 2004. Tapping the potential for health research in developing countries. — *Bulletin of the World Health Organization*, **82** (10): 722-723.
- GHYS, P. 2006. Can better health statistics save lives? — *Bull. World Health Organ.*, **84** (9): 693.

- HALIDOU DOUDOU, M. 2008. Impact d'une supplémentation en spiruline chez les enfants malnutris sévères dans le cadre de la réhabilitation nutritionnelle: essai clinique randomisé en double aveugle. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en santé publique. — Bruxelles, Université Libre de Bruxelles, Ecole de Santé publique.
- HALIDOU DOUDOU, M., DEGBEY, H., DAOUDA, H., LEVEQUE, A., DONNEN, P., HENNART, P. & DRAMAIX-WILMET, M. 2008. The effect of spiruline during nutritional rehabilitation: systematic review. — *Rev. Epidémiol. Santé Publique*, **56** (6): 425-431.
- HENNART, P. & TONGLET, R. 1991. Le Cemubac et son modèle de coopération. — In: HENNART, P. & TONGLET, R. (éds), Santé et développement. Le projet «Santé pour tous» dans les zones de santé rurales de Kirotshe, Masisi et Rutshuru (1985-1985). Bruxelles, Sér. *Monographies CEMUBAC*, pp. 17-21.
- HENNART, P., MUDJENE, O., BALEGAMIRE, ?, BAHWERE, P., DE VOS, D., SMETS, R., BRASSEUR, D. & DRAMAIX, M. 1989. Etude d'une cohorte d'enfants admis dans un hôpital pédiatrique du Sud-Kivu (Zaïre). — *Nutr. Clin. Metabol.*, **3**: 240.
- HORTON, R. 2003. Medical journals: evidence of bias against the diseases of poverty. — *The Lancet*, **361**: 712-713.
- HOSMER, D. W. & LEMESHOW, S. 2000. Applied Logistic Regression. — New Jersey, John Wiley & Sons (2nd ed.), 392 pp.
- KLEINBAUM, D. G., KUPPER, L. L., MULLER, K. E. & NIZAM, A. 1997. Applied Regression Analysis and Multivariable Methods. — California, Duxbury Press (3rd ed.), 816 pp.
- KRAEMER, H. C. 1992. Evaluating Medical Tests: Objective and Quantitative Guidelines. — London, Sage Publications, 296 pp.
- LOWN, B. & BANERJEE, A. 2006. The developing world in *The New England Journal of Medicine*. — *Globalization and Health*, **2**: 3.
- MUGISHO, E. 2002. Contribution à la santé du couple mère-enfant dans la région du Nord-Kivu (RDC) : de l'intérêt de la consultation prénatale. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en santé publique. — Bruxelles, Université Libre de Bruxelles, Ecole de Santé publique.
- MUGISHO, E., DRAMAIX, M., PORIGNON, D., MUSUBAO, E. & HENNART, P. 2002a. Evolution des données maternelles et périnatales recueillies en routine entre 1980 et 1998 à la maternité de référence de Rutshuru en République démocratique du Congo. T. I. Décès maternels et interventions obstétricales. — *Santé*, **12** (2): 247-251.
- MUGISHO, E., DRAMAIX, M., PORIGNON, D., MUSUBAO, E. & HENNART, P. 2002b. Evolution des données maternelles et périnatales recueillies en routine entre 1980 et 1998 à la maternité de référence de Rutshuru en République démocratique du Congo. T. II. Décès du nouveau-né et naissances de faible poids. — *Santé*, **12** (2): 252-255.
- MUGISHO, E., DRAMAIX, M., PORIGNON, D., MAHANGAIKO, E., HENNART, P. & BUEKENS, P. 2003a. Referral and delivery outcomes in Kivu, Democratic Republic of Congo 2003. — *Rev. Epidémiol. Santé Publique*, **51** (2): 237-44.
- MUGISHO, E., DRAMAIX, M., PORIGNON, D., MOUAFO, J. B., VANBELLINGHEN, A. M., HENNART, P. & MEURIS, S. 2003b. Ineffectiveness of chloroquine antenatal prophylaxis in East of Democratic Republic of Congo (RDC). — *Trop. Doct.*, **33** (3): 177-178.
- MUSUBAO, E., LIO'MWANAWABENE, I., MITANGALA NDEBA, P., HENNART, P. & DRAMAIX, M. 1991. Enregistrement continu des dossiers des couples «Mère-Enfant» en maternité. — In: HENNART, P. & TONGLET, R. (éds), Santé et développement. Le projet «Santé

- pour tous» dans les zones de santé rurales de Kirotshe, Masisi et Rutshuru (1985-1985). Bruxelles, Sér. *Monographies CEMUBAC*, pp. 103-108.
- OKONJO-IWEALA, N. & OSAFO-KWAAKO, P. 2007. Improving health statistics in Africa. — *The Lancet*, **370** (9598): 1527-1528.
- PORIGNON, D., HENNART, P., DRAMAIX, M. & DONNEN, P. 2005. La recherche en santé. Systèmes, acteurs et savoirs en République Démocratique du Congo. — *Civilisations*, **54**: 106-107.
- PORIGNON, D., SORON'GANE, E. M., LOKOMBE, T. E., ISU, D. K., HENNART, P. & VAN LERBERGHE, W. 1998. How robust are health district systems? Coping with crisis and disasters in Rutshuru, Democratic Republic of Congo. — *Trop. Med. Int. Health*, **3** (7): 559-565.
- STOTO, M. A. 2000. Saving Statistical Lives. Contributions of Statistics to Public Health. — *Am. J. Prev. Med.*, **19** (1-Suppl.): 47-49.
- WHITWORTH, J., KOKWAR, G., KINYANJUI, S., SNEWIN, V. A., TANNER, M., WALPORT, M. & SEWANKAMBO, N. 2008. Strengthening capacity for health research in Africa. — *The Lancet*, **372** (9649): 1590-1593.
- World Health Organization (WHO) 2002. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first referral-level in developing countries. — Geneva, WHO, 175 pp.