

Original Article

## Valeurs de Références de Certains Biomarqueurs chez L'enfant à Kinshasa

Nganga Nkanga Mireille<sup>1</sup>, Longo-Mbenza Benjamin<sup>2</sup>, Dieudonné Mumba Ngoyi<sup>3</sup>, Muwonga Masidi Jérémie<sup>1</sup>, Sokolua Mvika Eddy<sup>1</sup>, Susungu Etienne<sup>1</sup>, Kayembe Nzongola-Nkasu Donatien<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de Biologie Médicale, Cliniques Universitaires de Kinshasa, RD Congo. <sup>2</sup>Faculty of Health Sciences, Walter Sisulu University, Mthatha, South Africa. <sup>3</sup>Département des Maladies Tropicales, Cliniques Universitaires de Kinshasa, RD Congo.

Corresponding Author: Prof B. Longo-Mbenza, Walter Sisulu University, RSA.

E-mail: [longombenza@gmail.com](mailto:longombenza@gmail.com)

*J. innov. res. health sci. biotechnol.* 2016; 1(4): 204 – 215.

doi: 10.18644/jiresb-biotech.0000020

### ABSTRACT

**Background:** The study sought to determine reference values and determinants of certain blood biomarkers, which are predictive of non-communicable diseases in children from Kinshasa. **Methods:** A cross-sectional approach has been carried out from 30 September to 20 June 2006 in a representative sample of school children aged 4-13 years and drawn randomly from different school systems. Blood was used to measure glucose, uric acid, urea, albumin, total lipids, total cholesterol and liver enzymes at university clinics and LOMO medical laboratories. Gender, age, socio-economic level, urban-rural residency versus semi-rural, and body mass index (BMI) were potential determinants of changes in these biomarkers. **Results:** 409 students were examined (195 boys and 214 girls, sex ratio close to 1 boy: 1girl). The mean age was  $9.3 \pm 2.6$  years. The reference values for the following biomarkers were obtained: glucose (49.48 to 99.08 mg / dL), uric acid (2.6 to 4 mg / dL), urea (6.7 to 41,21mg / dL), Albumin (17.46 to 67,13mg / dL), total lipids (1.44 to 7.02g / L), total cholesterol (71.47 to 285 mg / dL), Triglycerides (0.12 to 210 mg / dL), AST (3.38 to 37 IU / L), ALT (0.95 to 36.3 IU / L), Total bilirubin (0.3 to 1.9 mg / dl), direct bilirubin (0.1 to 1.5 mg / dL), and indirect bilirubin (0.1 to 1.1 mg / dL). Albumin levels ( $35 \pm 10$  mg / dL,  $p < 0.0001$ ) were higher among children in urban areas than those in semi-urban areas ( $40 \pm 14$  mg / dL) and rural areas ( $40 \pm 12$  mg / dL). Total Cholesterol was higher among rich parents ( $188 \pm 55.6$  mg / dL,  $p < 0.001$ ) than those in poor parents ( $164.7 \pm 43.4$  mg / dL). The age ( $r = 0.238$ ;  $p < 0.0001$ ), the triglycerides ( $r = 0.143$ ; total lipids (0.321,  $p < 0.0001$ ) were correlated with the glucose, respectively. BMI ( $r = 0.299$ ,  $p < 0.0001$ ) was correlated with triglycerides. **Conclusion:** The intra-individual, inter-individual, intra-environmental and inter-environmental variability should be taken into account in the development of specific reference values in Black children as compared to their Caucasian counterparts.

**Keywords:** biomarkers, metabolic risk, antioxidants, children, Kinshasa, Africa

### RÉSUMÉ

**Contexte :** L'objectif de cette étude était de déterminer les valeurs de référence et les déterminants de certains biomarqueurs sanguins prédictifs des maladies non transmissibles chez les enfants à Kinshasa. **Méthodologie :** Une approche transversale a été réalisée du 30 septembre 2005 au 20 juin 2006 dans un échantillon représentatif d'écoliers âgés de 4-13 ans tirés de manière aléatoire et venant des différents réseaux scolaires de la ville de Kinshasa. Les échantillons sanguins du glucose, de l'acide urique, de l'urée, de l'albumine, des lipides totaux, cholestérol total, et des enzymes hépatiques ont été mesurés aux Laboratoires des Cliniques Universitaires et LOMO Médical. Le sexe, l'âge, le niveau socio-économique, la résidence urbaine contre rurale-semi-rurale, et l'indice de masse corporelle (IMC) étaient les déterminants potentiels des variations de ces biomarqueurs. **Résultats :** Au total, 409 élèves de la ville de Kinshasa ont été étudiés (195 garçons et 214 filles, sex ratio proche de 1 garçon : 1 fille). L'âge moyen était de  $9,3 \pm 2,6$  ans avec les extrêmes de 4 ans et 13 ans et la médiane de 9 ans. Les valeurs de références étaient établies pour les biomarqueurs suivants : glucose (49,48 à 99,08 mg/dL), acide urique (2,6 à 4 mg/dL), urée (6,7 à 41,21mg/dL), Albumine (17,46 à 67,13mg/dL), lipides totaux (1,44 à 7,02g/L), cholestérol total (71,47 à 285 mg/dL), triglycérides (0,12 à 210 mg/dL), ASAT (3,38 à 37 UI/L), ALAT (0,95 à 36,3 UI/L), Bilirubine totale (0,3 à 1,9 mg/dL), bilirubine directe (0,1 à 1,5 mg/dL), et bilirubine indirecte (0,1 à 1,1 mg/dL). Les taux d'albumine ( $35 \pm 10$  mg/dL ;  $p < 0,0001$ ) étaient supérieurs chez les enfants en milieu urbains que ceux des milieux semi-urbains ( $40 \pm 14$  mg/dL) et rural ( $40 \pm 12$  mg/dL). Cholestérol total était supérieur chez les parents riches ( $188 \pm 55,6$  mg/dL ;  $p < 0,001$ ) que cholestérol chez des parents pauvres ( $164,7 \pm 43,4$  mg/dL). L'âge ( $r = 0,238$  ;  $p < 0,0001$ ), les triglycérides ( $r = 0,143$  ; les lipides totaux (0,321 ;  $p < 0,0001$ ) étaient respectivement corrélés avec le glucose. L'IMC ( $r = 0,299$  ;  $p < 0,0001$ ) était corrélé avec les triglycérides. **Conclusion :** Les variabilités intra-individuelle, inter-individuelle, intra-environnementale, et inter-environnementale doivent être prises en compte dans l'élaboration des valeurs de référence spécifiques aux enfants noirs contre des valeurs de référence des populations caucasiennes.

**Mots clés :** Biomarqueurs, risque cardiométabolique, antioxydants, enfants, Kinshasa, Afrique.

Submitted 01/11/2015, accepted 22/05/2016 <http://jiresb-biotech.edmgr.com>

## INTRODUCTION

La ville de Kinshasa, capitale de la République Démocratique du Congo (R.D.C), est située à 450 mètres d'altitude au niveau de la mer, sous un climat tropical, chaud et humide. Elle abrite le brassage de plus de 450 ethnies de la RDC. Ces conditions climatiques particulières et la grande hétérogénéité ethnique expliquent la diversité dans les habitudes alimentaires. Et pour les enfants nés dans la ville de Kinshasa, milieu en transition alimentaire, leur alimentation est devenue plus occidentalisée que traditionnelle ; constituée d'hydrates de carbone raffinés et graisses polysaturées. Si on ajoute la notion de variabilité biologique intra-individuelle, inter-individuelle, intra-ethnique, inter-ethnique, intra-environnementale, inter-environnementale, on comprend pourquoi l'usage actuel des valeurs de référence des populations caucasiennes expose au risque de diagnostic physiopathologique, par excès ou par défaut. On comprend aussi pourquoi la première tâche de tout biologiste clinicien est d'élaborer les valeurs de référence de sa population de travail (1).

Cette étude a permis l'établissement de certains paramètres biochimiques qui sont à l'heure actuelle utilisés comme bio marqueurs de stress oxydatif ou stress oxydant défini comme un déséquilibre de la balance oxydants-anti-oxydants, et qui se développe lorsque les radicaux libres, des molécules oxydantes sont produites plus rapidement qu'ils ne peuvent être neutralisés par l'organisme (2). Parmi ces biomarqueurs, certains sont dosés en routine. C'est entre autres la transaminase glutamique oxaloacétique (TGO ou ASAT), la transaminase glutamique pyruvique (TGP ou ALAT), le gamma glutamyl transférase, la glycémie qui sont dosés comme oxydants, l'albumine et la bilirubine. A côté de ces groupes de biomarqueurs, l'acide urique se comporte comme oxydant et anti-oxydant (3). En effet, l'acide urique qui représente approximativement la moitié de la capacité anti-oxydante du plasma humain a été reconnu comme un puissant antioxydant qui récupère l'oxygène singulet, les radicaux d'oxygène, et le peroxy-nitrite et chélate les métaux de transition (4). L'acide urique peut empêcher la nitrosation protéique induite par le peroxy-nitrite (5), la peroxydation des lipides et des protéines (6), et l'inactivation de la tétrahydrobioptérine (7), un cofacteur nécessaire pour NOS (monoxyde d'azote synthase). L'acide urique protège également les LDL (low density lipoprotein) de l'oxydation médiée par le  $\text{Cu}^{+2}$  Cuivre).

Ensemble, ces mesures anti-oxydantes sous-tendent les effets protecteurs de l'action de l'acide urique dans les maladies cardiovasculaires, le vieillissement et le cancer (3). In vitro et des études cellulaires ont néanmoins démontré que suivant son microenvironnement chimique, l'acide urique peut également être pro-oxydant (8). En Afrique, très peu d'études ont été menées pour établir les valeurs de référence pouvant servir à la prévention des maladies chroniques, le cancer, et l'insuffisance rénale. En

premières causes de décès au Canada et aux Etats-Unies sont les maladies non infectieuses (très majoritairement des maladies chroniques), suivies de très loin par les blessures et accidents et par les maladies infectieuses.

Les prédictions de l'OMS, suggèrent également que les maladies cardiovasculaires et non infectieuses vont occuper une place de choix d'ici les années 2030 dans les pays sous-développés (9).

La présente étude a voulu, tout en établissant les valeurs de référence, étudier le comportement de ces biomarqueurs.

## MATERIEL ET METHODES

La présente étude transversale et descriptive a été réalisée entre le 30 septembre 2005 et le 20 juin 2006.

Quarante huit complexes scolaires, sélectionnés de manière aléatoire simple de la liste complète des écoles primaires de Kinshasa (n= 3698), appartenaient aux réseaux scolaires catholique, protestant, kimbanguiste, officiel et privé. Le laboratoire de LOMO médical, commune de Limete, ville de Kinshasa, et celui des CUK ont servi de cadre pour l'analyse des échantillons sanguins. Tous les élèves de la ville de Kinshasa, âgé de 4 à 13 ans, inscrits à l'école maternelle, aux degrés primaire et secondaire ont fait parti de cette étude. La taille de l'échantillon représentait 10% de la population cible et évaluée à 4800 élèves. L'échantillon à inclure étant de 480 soit 10 élèves par école. Un tirage aléatoire systématique des élèves a été réalisé à partir des listes des écoles avec un pas de sondage de 12 (numéro 12 tiré parmi 12 bulletins). Le numéro 12 a été tiré le premier, ensuite le numéro 24 jusqu'à nk pour constituer la taille de l'échantillon.

L'échantillon constitué a été soumis à un interrogatoire structuré et standardisé et un examen clinique en vue d'obtenir des renseignements sur les antécédents, les caractéristiques de l'état sanitaire actuel et l'anthropométrie de chaque enfant.

Les participants étaient inclus dans cette étude pour avoir répondu aux critères suivants : être noir congolais, né dans la ville de Kinshasa et être âgé de 4 à 13 ans.

Les critères d'exclusion de cette étude étaient les suivants : avoir un poids à la naissance <2500g ou > 4000g, avoir une température axillaire > 37° C, avoir des antécédents morbides et n'avoir pas accepté de participer. La présente étude a été réalisée selon les principes de la déclaration d'Helsinki. Le protocole de cette étude a été approuvé par le comité d'éthique et de recherche de l'Université de Kinshasa, RDC.

Les prélèvements ont été effectués sur rendez-vous auprès des élèves ayant été prévenus d'être à jeun, le matin entre 9 heures et 11 heures pour éliminer les variabilités liées au rythme circadien. Ils ont eu lieu dans les différentes écoles tirées au hasard.

Tous les prélèvements ont été faits chez des sujets en position assise qui est une position intermédiaire entre les positions debout et couchée. Les prélèvements pour les

analyses biochimiques ont nécessité 2 tubes à essai différents. L'un traité au mélange oxalate de potassium et fluorure de sodium destiné au recueil de sang pour le dosage de la glycémie, l'autre sans anticoagulant pour les autres constituants biochimiques. Une fois prélevés, les échantillons ont été conservés dans des bacs à froid. Au laboratoire, ils ont d'abord été centrifugés à l'aide d'une centrifugeuse TDL- 50 B à 3000 tours pendant 5 minutes, afin d'en prélever le sérum, puis analysés à l'aide des spectrophotomètres d'absorption type Spectronic 20 (USA) et Vis 723G (Chine).

Les paramètres physiologiques et environnementaux d'intérêt étaient les suivants : données sociodémographiques (sexe, âge, commune de résidence, milieu d'habitation, type de réseau scolaire).

Les données biochimiques d'intérêt étaient les suivants : acide urique, glucose, albumine, transaminase glutamique oxaloacétique (ASAT ou GOT), urée, cholestérol total, triglycérides, transaminase glutamique pyruvique (ALAT ou GPT), et la Bilirubine (totale, directe et indirecte), et la glycémie à jeun

Les milieux d'habitation étaient définis par le regroupement des communes en milieu urbain constitué des routes, d'équipements modernes, de logements avec eau, d'électricité et d'activités commerciales et industrielles ; en milieu semi-urbain comprenant des habitations précaires, construites en matériaux de récupération et situées autour d'une cité urbanisée. Et enfin en milieu rural ou campagne. Ainsi, les communes de la Gombe, Ngaliema, Kitambo, Bandalungwa, Barumbu, Lingwala, Kasa-vubu, Ngiri-ngiri, Kinshasa, Kalamu, Matete, Lemba et Limite sont urbanisées ; tandis que les communes de Mont-ngafula, Makala, Bumbu, Selembao, Ngaba, Ndjili, Masina, Kimbanseke sont semi-urbanisées. Enfin, N'sele, Maluku et Kinsenso sont des communes rurales.

Les valeurs normales de chaque paramètre bioclinique étaient comprises entre le percentile 2.5 et le percentile 97.5. Les valeurs de référence ont été obtenues par les calculs suivants :

-En cas de distribution normale

2.5 Percentile =  $X - 1.96 \times ET$  ( $X$ = moyenne ;  $ET$ = écart-type)

97.5 Percentile =  $X + 1.96 \times ET$

L'intervalle de confiance 0.90 pour chaque percentile était calculé comme suit :

Limite inférieure = percentile -  $2.81 \times ET / \sqrt{n}$

Limite supérieure = percentile +  $2.81 \times ET / \sqrt{n}$

-En cas de distribution asymétrique :

- Transformation logarithmique de la moyenne et de l'écart type
- Reconversion des paramètres en utilisant la fonction inverse (antilogarithme)
- Calcul des limites comme s'il s'agissait d'une distribution normale

Le seuil d'alerte était compris dans le Quartile 1 si l'anomalie était définie par la baisse du paramètre bioclinique, sinon dans le Quartile 4

Le seuil de décision médicale était supérieur à la limite supérieure des valeurs de référence en cas d'anomalie vers la hausse, sinon < à la limite inférieure des valeurs de référence en cas de baisse pour définir l'anomalie

La valeur médiane et la moyenne  $\pm$  E.T ont été utilisées pour le seuil de décision clinique de certains paramètres en accord avec la plausibilité biologique (cas hémoglobine, hématocrite).

### Analyses statistiques :

Après leur validation, les données ont été saisies et analysées sur micro-ordinateur en utilisant les logiciels Excel 2003, R, Epi info 2000 et SPSS sur Windows version 10.0. Les données qualitatives ont été représentées sous forme de proportions (%) et les données quantitatives sous forme de moyennes, médianes et écart-types. Pour nos tests de comparaison de moyenne, nous avons adopté un degré de significativité de 0,05%.

Le test Chi-carré de Mantel-Haenszel a servi à comparer les proportions avec application du test exact de Fisher et du test corrigé de Yates là où c'était approprié. Le test-t de Student a servi à comparer les moyennes de deux groupes ayant des distributions normales et le test U de Mean et Whitney en cas de distributions asymétriques.

Les facteurs de variation des données biocliniques ont été définis par l'analyse des variances (ANOVA) pour la comparaison des moyennes de ces paramètres entre différentes catégories de facteurs de variation. Les variations d'un paramètre bioclinique expliquées par d'autres paramètres biocliniques et la prédiction du taux d'hématocrite pour usage clinique étaient estimées en analyse univariée (bivariée) à l'aide du coefficient de corrélation simple  $r$  de Pearson, du coefficient de détermination  $R^2$  et de la droite de régression linéaire simple.

L'analyse multivariée par le modèle de régression linéaire multiple a permis d'identifier les déterminants indépendants expliquant les variations d'un paramètre bioclinique  $R^2$  ajusté sur d'autres paramètres biocliniques enfin d'exclure les facteurs de confusion et le biais.

La valeur de  $p \leq 0,05$  était considérée comme le seuil de signification statistique ;  $p = 0,051 - 0,01$  comme seuil faiblement significatif et  $p \leq 0,01$  comme seuil hautement significatif et  $p \leq 0,001$  comme seuil très significatif.

## RESULTATS

Au total, 409 élèves de la ville de Kinshasa ont été étudiés. Cette population d'étude se répartit en 195 garçons, soit 47,7% et 214 filles soit 52,3% avec une sex-ratio proche de 1 garçon : 1 fille.

Les élèves provenaient de toutes les communes de la ville province de Kinshasa : La commune de Kinshasa était

surreprésentée contre les communes de Masina et de Gombe sous-représentées.

Selon le degré d'urbanisation des communes, les élèves étaient répartis en milieu urbain, semi-urbain et rural. Ceci nous a permis de nous faire une idée de leur niveau socio-économique. L'âge moyen était de  $9,3 \pm 2,6$  ans avec les extrêmes de 4 ans à 13 ans et la médiane de 9 ans.

Les paramètres biochimiques suivants : glucose, urée, cholestérol total, albumine, bilirubine totale, ALAT (GPT), ASAT (GOT), acide urique, et triglycérides, lipides totaux avaient une distribution normale sinon presque symétrique pour certains.

Le sexe n'exerçait aucune influence significative ( $p > 0,05$ ) sur les valeurs moyennes de tous les paramètres biochimiques étudiés.

Le **Tableau 1** ci-dessous représente les principes des méthodes, coefficient de variation, et inexactitude des paramètres biochimiques alors que le **Tableau 2** représente la répartition de la population d'état selon la commune de résidence. Les **Tableaux 3 à 6** représentent les valeurs métrologiques du glucose, urée, acide urique, albumine, cholestérol, triglycérides, lipides totaux, GOT, GPT, bilirubine totale, directe et indirecte.

Pendant que la **Figure 1** est la représentation du degré d'urbanisation des milieux de résidence, la **Figure 2** montre la répartition des élèves selon l'âge. D'après ces résultats, l'âge moyen des enfants était de  $9,3 \pm 2,6$  ans avec les extrêmes de 4 ans à 13 ans et la médiane de 9 ans. Les **Figures 3 à 10** représentent des histogrammes et courbes soit symétriques soit asymétriques de la glycémie, bilirubine totale, de l'acide urique, de la GOT, bilirubine indirecte, bilirubine directe, de la GPT, des triglycérides, et du cholestérol total.

Le **Tableau 7** est la représentation des valeurs moyennes du poids, de la taille, du PB et de l'IMC des élèves. Les Quartiles de l'IMC étaient de 11,3 - 12,37 ; 18,47 ; 20,48.

Les Tertiles de l'IMC étaient de 7,88 ; 14,49 ; 16,15 ; 24,99.

Le **Tableau 8** représente le métabolisme lipidique selon les différents types des réseaux scolaires. Il en découle des résultats du **Tableau 8**, les variations significatives ( $p < 0,05$ ) et respectives des valeurs des lipides totaux et du cholestérol total entre les différents types des réseaux scolaires. Le réseau Kimbanguiste ayant le taux le plus élevé des lipides et le réseau privé avec le niveau le plus élevé du cholestérol total.

La **Figure 11** est la représentation des taux d'albumine selon le milieu d'habitation. Il en ressort que le taux d'albumine variait de manière très significative ( $p < 0,0001$ ) avec le milieu urbain étant caractérisé par le taux le plus bas. La **Figure 12** quand à elle, représente une variation très inégale ( $p < 0,0001$ ) des taux d'albumine entre les différents milieux d'habitation. L'hypoalbuminémie était caractéristique des élèves du milieu urbain.

Notre étude démontre aussi une diminution très marquée du taux de bilirubine indirecte avec les tranches d'âge. Le taux de bilirubine indirecte diminuait de manière très significative ( $p \leq 0,001$ ). En plus, elle montre augmentation des taux de glucose avec l'âge. Le taux de glucose augmentait ( $p < 0,01$ ) avec les tranches d'âge (données non-montrées). Pendant que la **Figure 13** représente la corrélation entre Triglycéride et IMC, la **Figure 14** par ailleurs montre une régression linéaire entre triglycérides et Poids. Les triglycérides étaient significativement et directement corrélées au poids ( $r = 0,143$  ;  $p < 0,01$ ) et à l'IMC.

**Tableau 1. Principes des méthodes, coefficient de variation, et inexactitude des paramètres biochimiques**

Paramètres	Principes des méthodes	CV (%)	$\mu$ (%)
Glucose	Glucose-Oxydase – peroxyde	4,4	2,4
Acide Urique	Réaction phophotungstique en milieu alcalin	0,53	2,5
Albumine	Réaction au vert de Bromocresol	5,2	3,72
GOT	Réaction de transamination	1,2	
GPT	Réaction de transamination	0,2	
Cholestérol total	Cholestérol-Esterase-Peroxydase	0,53	1,21
Bilirubine	Technique de Diazotation de la bilirubine de Jundransik et Grof	11	18

Tableau 1 Répartition de la population d'étude selon la commune de résidence

Communes	N	%
BANDALUNGWA	8	2
BARUMBU	14	3
BUMBU	20	5
GOMBE	4	1
KALAMU	12	3
KASA-VUBU	5	1
KIMBANSEKE	15	4
KISENSO	32	8
KINSHASA	41	10
KINTAMBO	32	8
LEMBA	12	3
LIMETE	8	2
LINGWALA	29	7
MAKALA	21	5
MALUKU	21	5
MASINA	2	2
MATETE	8	2
MONT-NGAFULA	13	3
NDJILI	24	6
NGABA	17	4
NGALIEMA	13	3
NGIRI-NGIRI	21	5
N'SELE	18	4
SELEMBAO	20	5

Tableau 3 : Valeurs métrologiques du glucose, urée, acide urique

Critères d'établissement	Glucose (mg/dL)	Urée (mg/dL)	Ac. Urique (mg/dL)
Moyenne ± ET	76,3±14,4	22,7±8,3	3,4±0,5
Interquartiles	65,8 à 85,8	16,3 à 28,2	3 à 3,7
Médianes	77,1	22,4	3,3
Valeurs de référence	49,48 à 99,08	6,7 à 41,21	2,6 à 4
Seuil d'alerte	> 77	> 22	> 4,3
Seuil de décision	> 86	> 28	> 4

Tableau 4 : Valeurs métrologiques de la fonction hépatique

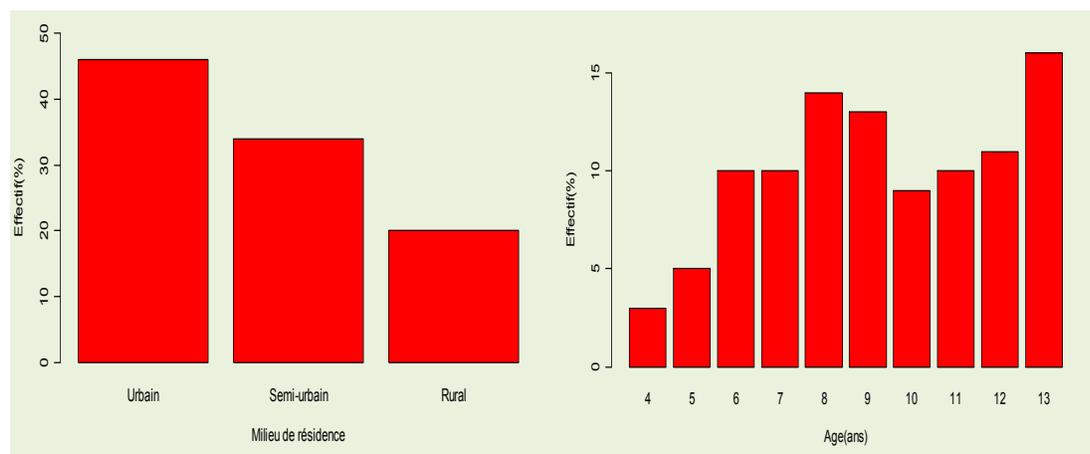
Critères d'établissement	ASAT (GPT) UI/L	ALAT (GPT) UI/L	BT (mg/dL)	BD (mg/dL)	BI (mg/dL)
Moyenne ± ET	21,47±9,5	19,1±10,6	1,1±0,4	0,6±0,3	0,6±1,6
Interquartiles	14,3 à 29,6	10,2 à 28,9	0,7 à 1,3	0,3 à 0,7	0,3 à 0,6
Médianes	21,7	19,8	1	0,5	0,4
Valeurs de référence	3,38 à 37	0,95 à 36,3	0,3 à 1,9	0,1 à 1,5	0,1 à 1,1
Seuil d'alerte	> 14,3	> 19,8	> 1	> 0,7	> 0,6
Seuil de décision	> 29,6	> 28,9	> 1,3	> 1	

Tableau 5: Valeurs métrologiques de l'albumine

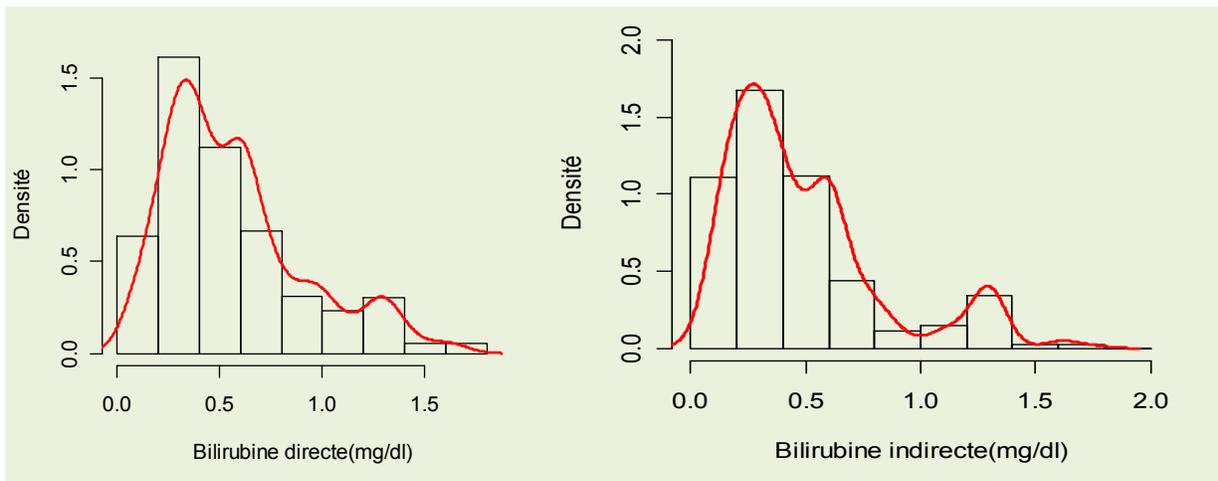
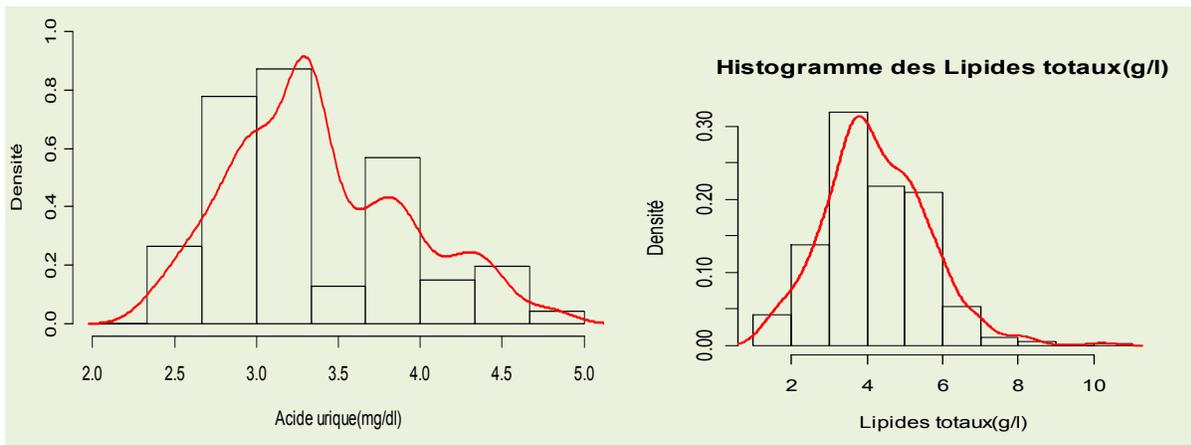
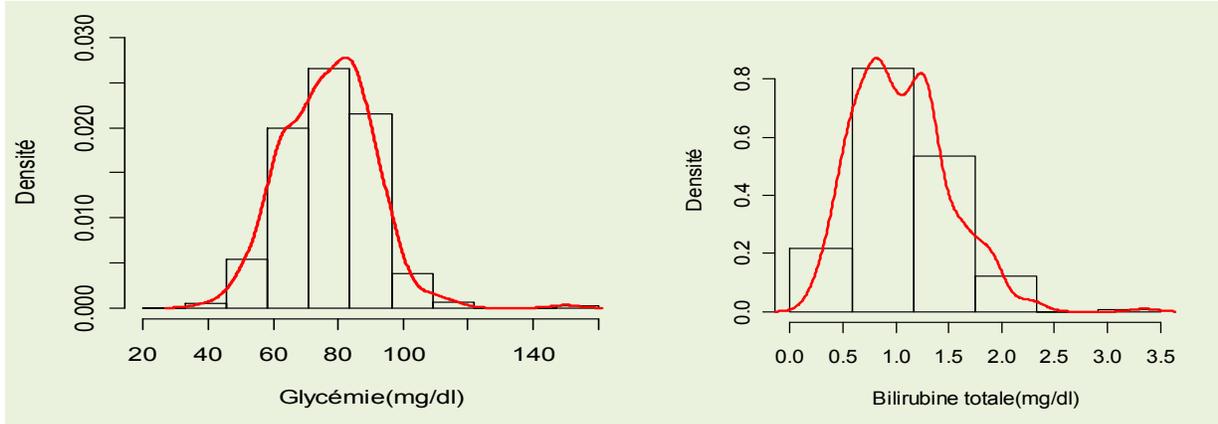
Critères d'établissement	albumine (g/L)
Moyenne ± ET	37,7±11,8
Interquartiles	28,3 à 43,6
Médianes	37
Valeurs de référence	17,46 à 67,13
Seuil d'alerte	> 37
Seuil de décision	> 28

Tableau 6 : Valeurs métrologiques des lipides

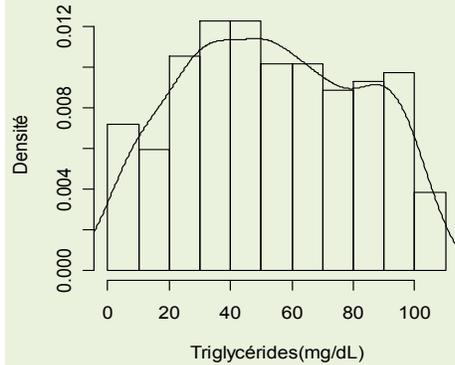
Critères d'établissement	Lipides totaux (g/L)	Cholestérol (mg/dL)	Triglycérides (mg/dL)
Moyenne ± ET	4,3±1,3	177,2±53,6	51,74±34,5
Interquartiles	3,4 à 5,1	138,8 à 218,1	30,6 à 53,2
Médianes	4,2	177,1	52,6
Valeurs de référence	1,44 à 7,02	71,47 à 285	0,12 à 210
Seuil d'alerte	> 4,2	> 177	> 52,6
Seuil de décision	> 5,1	> 218	> 120



*Valeurs de références de certains biomarqueurs chez l'enfant à Kinshasa*  
 Nganga Nkanga et al., 2016



Histogramme des Triglycérides



Histogramme de GPT (UI/L)

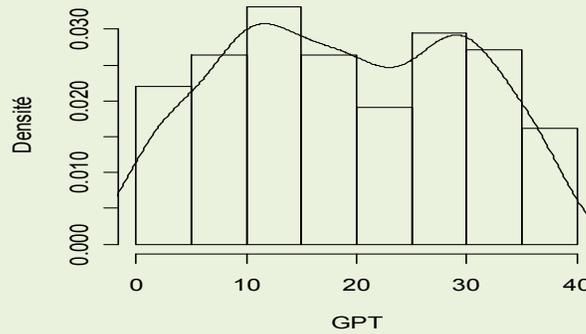


Tableau 7 : Valeurs moyennes du poids, de la taille, du PB et de l'IMC des élèves

Variabes	Effectifs n	Moyennes ± E.T
Poids (Kg)	291	26,2 ± 7,8
Taille (cm)	373	130,5 ± 15,4
PB (cm)	167	18,3 ± 2,4
IMC	282	15,47 ± 2,18

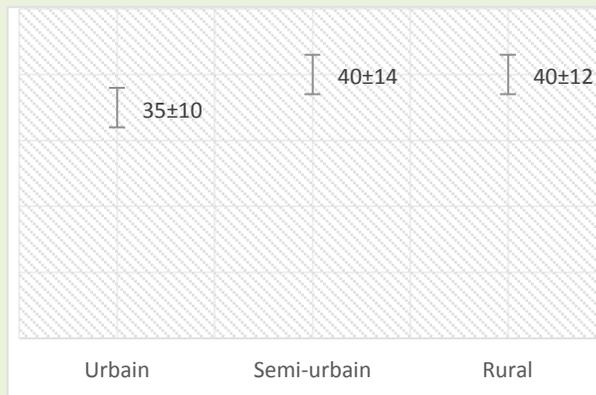
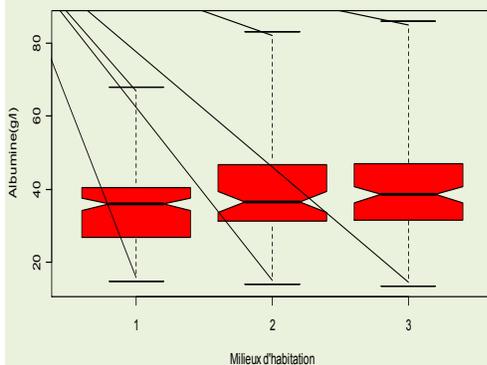
Les Quartiles de l'IMC étaient de 11,3 12,37 20,40 18,47

Les Tertiles de l'IMC étaient de 7,88 14,49 16,15 24,99

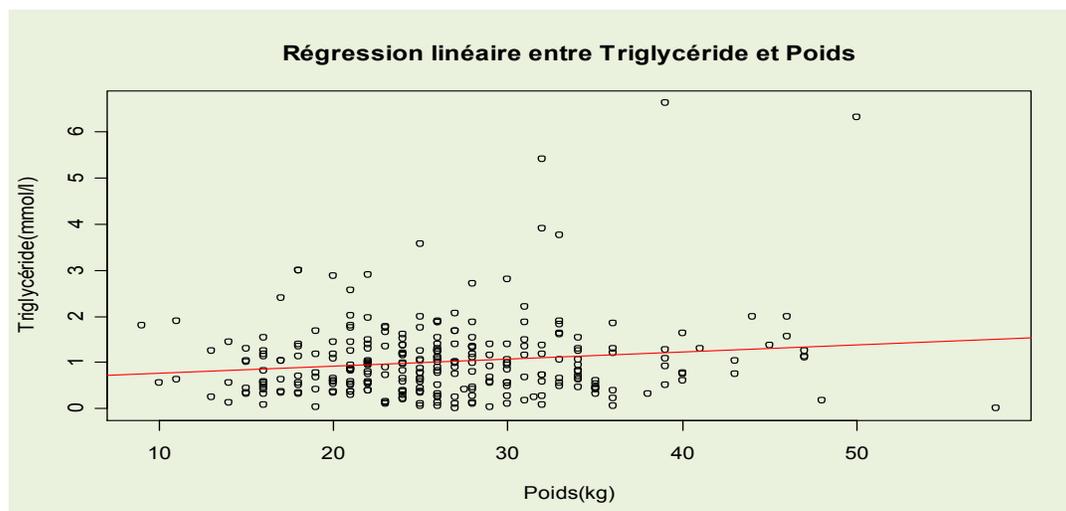
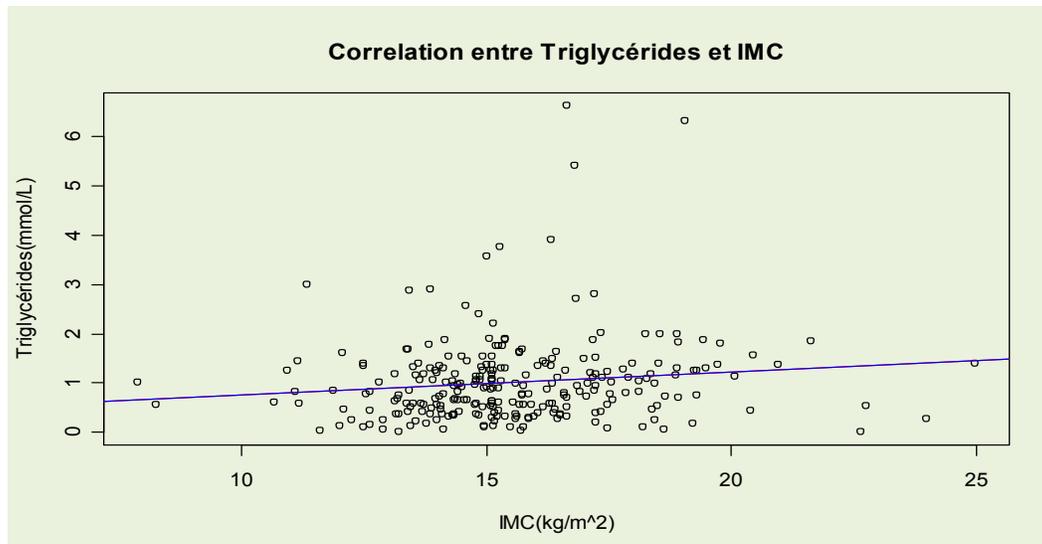
Tableau 8 : Métabolisme lipidique selon les différents types des réseaux scolaires

Réseaux scolaires	Lipides totaux (g/l)	Cholestérol (%)
Catholique	4,3 ± 1,5	179,6 ± 46,7
Protestant	3,9 ± 1,1	177,7 ± 49,3
Kimbanguiste	4,5 ± 1,4	156,7 ± 51,3
Officiel	4,4 ± 1,3	177,5 ± 58,8
Privé	4,1 ± 1,2	188 ± 55,1
ANOVA, p	< 0,05	< 0,005

ALBUMINE selon les milieux d'habitation



Les taux d'albumine variaient de manière très significative ( $p < 0,0001$ ) : le milieu urbain étant caractérisé par le taux le plus bas d'albumine.



## DISCUSSION

La présente étude a défini les valeurs de référence de certains paramètres biochimiques des enfants en milieu scolaire de Kinshasa, capitale de la R.D.C. Elle a ensuite analysé les variations physiologiques liées à l'environnement de ces enfants. Ceci était réalisé conformément au rôle du biologiste dans la détermination des valeurs de référence de sa population.

En précisant les seuils d'alerte et de décision, les présentes données aideront les cliniciens à améliorer la prise en charge des anomalies hématologiques et biochimiques de l'enfant kinois. Ces données viennent emboîter le pas et même améliorer les différentes études menées en Afrique Sub-saharienne (1, 9, 10).

Le sexe ratio proche de 1 reflète la représentativité des garçons et des filles du milieu scolaire de Kinshasa. Toutes les communes de la ville province de Kinshasa sont

représentées dans cette enquête, la surreprésentation des élèves de la commune de Kinshasa s'expliquerait par le grand nombre d'élèves admis dans les classes dans cette commune.

Tous les types des réseaux scolaires de la R.D.C. se retrouvent représentés dans cette enquête menée en milieu scolaire de Kinshasa. La période de pré-sensibilisation et de demande des autorisations administratives est à la base du taux de réponse de 85.2%. Les valeurs de référence précisées dans ce travail constituent désormais des constantes et des repères médicaux spécifiques à la population des enfants de Kinshasa. Ces repères manquaient depuis plusieurs décennies, les médecins praticiens et les autres professionnels de santé utilisant plutôt les références des pays occidentaux.

Le concept de valeurs de référence date des années 1970 sous l'impulsion de l'école scandinave (11-17).

Les valeurs de référence viennent battre en brèche la notion de « valeurs normales », abusivement considérées comme valeurs de référence des sujets sains (18). Ces valeurs normales sont plutôt dites valeurs fréquentes selon Zender (19); valeurs moins sujettes à caution et mettant plus à l'aise les biologistes cliniciens (valeur fréquente, peu fréquente, rare, usuelle et peu usuelle).

Mais, selon les travaux fondateurs de la notion de constantes biologiques prise dans son acception première (11-17), la présente étude a pris en compte la distribution normale de chaque paramètre (percentile 2,5 et 97,5) à la base du calcul de limite de confiance de 90% de chaque percentile estimé (18-22). Ainsi calculées, ces valeurs valent plus que la moyenne souvent influencée par les extrêmes. Elles tiennent aussi en compte la distribution normale (test paramétrique) et la distribution asymétrique (test non paramétrique). Il est clair que devant la diversité des situations rencontrées au plan bioclinique, la notion d'homogénéité de la population n'était plus assurée suite à la présence de distribution bimodale et la fréquence accrue des valeurs aberrantes (outliers). Ainsi, les valeurs de référence calculées dans la présente étude décrivent probablement mieux les distributions que les traditionnelles moyennes  $\pm$  ET et l'intervalle central à 95%, telles que Wane les avait déterminées (22).

Dans la présente étude, les paramètres comme le glucose, l'albumine, la bilirubine totale, l'ASAT, l'ALAT et l'acide urique avaient une distribution normale ou symétrique. En revanche, les paramètres comme la bilirubine indirecte était distribués asymétriquement : courbe bimodale et parfois la majorité des données comprises dans le 4e quartile de la distribution.

A côté de ces valeurs de référence ou limites de référence, la présente étude démontre l'importance de l'interquartile pour définir les seuils ou limites d'alerte et de décision (19). Les conditions climatiques, socio-économiques et environnementales de la ville de Kinshasa expliquent la variabilité biologique intra-individuelle, inter-individuelle (entre les différents milieux d'habitation, des âges et des types de réseau scolaire). En dépit de l'absence des habitudes alimentaires des enquêtés, limite relative, la présente étude prouve le risque encouru de diagnostic bioclinique par excès ou par défaut en utilisant les repères biologiques des autres pays (1).

En effet, l'état de santé décrit chez les enfants enquêtés ne correspond pas avec clarté et précision à l'état de santé décrit en Occident (23). Par contre, les présentes données constituent désormais les valeurs de référence de l'enfant pour la ville de Kinshasa, l'échantillon représentatif étudié ayant été soigneusement décrit du point de vue de facteurs de variations potentiels à la base d'un biais dans la distribution de référence.

Quant aux autres valeurs dites normales ou de référence utilisées dans la ville elles sont, soit représentatives de la population de Kinshasa, soit représentatives du laboratoire de Biologie Clinique ayant été mesurées sur un sous-ensemble d'individus tout-venant ou hétérogènes ;

mais en tenant néanmoins compte des facteurs contrôlables : cas des donneurs de sang (22).

Contrairement aux habitudes actuelles, les présentes données permettent un dialogue permanent et scientifique entre le biologiste clinicien (supposé uniquement aux tâches techniques) et le praticien clinicien. Elles apportent en plus des informations relatives aux méthodes d'analyse, leurs imprécisions, les limites des valeurs de référence et les seuils d'alerte ou de décision médicale tirés de la médiane comprise dans l'interquartile, et la moyenne  $\pm$  E.T et du Quartile IV.

Le seuil d'alerte est défini par le biologiste clinicien en vue des stratégies de prévention (rôle actif du biologiste clinicien en santé publique) de l'anomalie pathologique dans la population de Kinshasa (Sujet asymptomatique) ou à inviter le praticien clinicien à requérir des examens complémentaires.

Le seuil de décision médicale ou limite de décision clinique sépare de manière claire les patients (symptomatiques) à traiter de ceux à ne pas traiter ; il permet aussi à sérier de manière optimale les différentes catégories cliniques ou à établir les diagnostics différentiels de l'anomalie pathologique observée (18).

En accord avec la médecine factuelle (Evidence-Based Medicine) et la plausibilité biologique (degré de connaissance scientifique actuelle), la présente étude a tenu à définir la normalité avec des seuils d'alerte et de décision médicale dynamiques : limite changeant avec les spécificités physiologiques ou environnementales des enquêtés.

Le sexe n'a pas été une source de variation physiologique des paramètres biochimiques des enquêtés. Ceci s'expliquerait par l'absence de maturation sexuelle (absence de ménarches et de puberté franche) de la présente population comme précisée ailleurs (24).

Ce travail a apporté des résultats analytiques ou valeurs de référence des paramètres biocliniques habituellement mesurés en milieu hospitalier à Kinshasa. Un tel travail consistant à déterminer les valeurs de référence n'a pas été retrouvées en Afrique sub-saharienne ou ailleurs, les valeurs normales étant abusivement étiquetées de valeurs de référence. Ainsi, Il est seulement possible de comparer les moyennes, les écarts-type et les limites des valeurs normales de la présente étude à celles d'autres travaux effectués chez les enfants et chez les adultes (22).

Exceptés pour la bilirubine totale et le glucose, les enfants de Kinshasa présentaient des valeurs identiques à celles des enfants ivoiriens pour le reste des paramètres mesurés. La tendance à la hausse des valeurs du glucose chez les enfants ivoiriens (25) s'expliquerait par le niveau socio-économique plus favorisé que celui des enfants de Kinshasa. Il est difficile d'expliquer les valeurs de bilirubine totale plus élevées dans la présente étude qu'en Côte d'Ivoire en absence de la définition du trait drépanocytaire plus prévalent en R.D.C. qu'en Afrique de l'ouest.

Contrairement au sexe demeurant neutre devant les paramètres biochimiques mesurés, l'âge était accompagné de variations significatives de la bilirubine indirecte et du

glucose chez les enfants de Kinshasa. La diminution de la bilirubine indirecte avec l'âge serait lié au processus de maturation du foie avec le temps (26). Par contre l'augmentation du glucose avec l'âge des enfants, les valeurs plus élevées de bilirubine totale, d'acide urique, albumine seraient liées à l'adaptation du foie, du pancréas et des muscles squelettiques au cours du temps (chronobiologie/Ilkibiologie).

Ainsi, le glucose relativement plus élevé de l'adulte peut s'expliquer par la diminution de la tolérance cellulaire du glucose avec l'âge en rapport avec l'hypersensibilité des cellules de l'enfant à l'insuline. Par ailleurs, l'élévation relative du taux de l'acide urique, chez l'adulte apparaît elle aussi logiquement liée à l'importance de l'activité physique et de la masse musculaire de l'adulte (27).

L'environnement des écoliers enquêtés (réseau scolaire) était à la base des variations significatives de l'albumine. Les habitudes alimentaires fortement influencées par certaines religions et l'absence de terrains et des infrastructures de jeu (inactivité physique), favorables au gain pondéral, pourraient expliquer cela. En effet, l'indice de masse corporel et le périmètre brachial varient respectivement entre les différents types de réseau scolaire.

## CONCLUSION

Les présentes valeurs de référence ont été définies chez les enfants de Kinshasa selon les précautions méthodologiques d'usage. Les valeurs de référence, établies à partir des valeurs normales de cette population apparemment saine, n'ont pas échappé à la variabilité intra-individuelle, interindividuelle et celle liée à l'âge et / ou à l'environnement.

Le sexe n'a pas été identifié comme facteur de variation de tous les paramètres biochimiques mesurés. Le glucose augmentaient avec l'âge. En revanche, la bilirubine indirecte diminuaient avec l'âge.

L'âge, les paramètres anthropométriques, certains paramètres biochimiques variaient de manière significative avec l'environnement, à savoir le milieu d'habitation et le type de réseau scolaire.

Les valeurs normales et de référence des paramètres biochimiques ont été comparées à celles décrites dans certaines populations caucasiennes et d'Afrique noire, sans différence significative pour la majorité des paramètres étudiés. Enfin, ce travail démontre que la première tâche de tout biologiste clinicien est d'élaborer les valeurs normales, les valeurs de référence, les seuils d'alerte et le seuil de décision médicale de sa population. Ainsi, il participe activement à la prévention, à l'évaluation et à la décision thérapeutique des maladies. C'est la prise en charge pluridisciplinaire et multi paramétrique selon l'approche de l'OMS.

## Conflit d'Intérêt

Aucun n'a été déclaré.

## REFERENCES

1. Duffilut D, Lebreton T, Deronne., Mouray. Critères de sélection pour l'établissement des valeurs de référence en zone tropicale. Application aux protéines spécifiques CRP, HPT, TRF chez les enfants gabonais Libreville. 1996.
2. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1981 Nov;78(11):6858-62. PubMed PMID: 6947260. Pubmed Central PMCID: 349151.
3. Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. The Biochemical journal. 1986 May 1;235(3):747-54. PubMed PMID: 3753442. Pubmed Central PMCID: 1146751.
4. Whiteman M, Ketsawatsakul U, Halliwell B. A reassessment of the peroxynitrite scavenging activity of uric acid. Annals of the New York Academy of Sciences. 2002 May;962:242-59. PubMed PMID: 12076979.
5. Muraoka S, Miura T. Inhibition by uric acid of free radicals that damage biological molecules. Pharmacology & toxicology. 2003 Dec;93(6):284-9. PubMed PMID: 14675462.
6. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. Biochemical pharmacology. 2005 Aug 1;70(3):343-54. PubMed PMID: 15963955.
7. Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. The Biochemical journal. 1999 May 15;340 ( Pt 1):143-52. PubMed PMID: 10229669. Pubmed Central PMCID: 1220232.
8. Rakoto Alson O, Ratsitorahina M, Pfister P, Laganier R, Dromigny JA. [Estimation of normal hemogram values in Madagascar]. Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar. 2000;66(1-2):68-71. PubMed PMID: 12463041. Estimation des valeurs normales de l'hémogramme a Madagascar.
9. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS medicine. 2006 Nov;3(11):e442. PubMed PMID: 17132052. Pubmed Central PMCID: 1664601.
10. Sakande J, Coulibaly JL, Njikeutchi FN, Bouabre A, Boukary A, Guissou IP. [Reference values of 15 clinical blood constituent for African adult from Ougadougou (Burkina Faso)]. Annales de biologie clinique. 2004 Mar-Apr;62(2):229-34. PubMed PMID: 15047477. Etablissement des valeurs de référence de 15 constituants biochimiques sanguins chez l'adulte burkinabe a Ouagadougou (Burkina Faso).
11. Yapo AE, Bonetto R, Ne Bavi-N'guessan GF, Konan Waidhet D, Diafouka F, Monnet D. Profil biochimique de référence normal de l'enfant ivoirien de 0 à 15 ans Médecine d'Afrique noire. 1999;46.
12. Dybkaer R, Saris NE. Establishment and use of normal values Scand. J Clin Lab invest. 1999;110:62-3.
13. Dybkaer R, Grasbeck R. Editorial: Theory of reference values. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 1973 Aug;32(1):1-7. PubMed PMID: 4765988.
14. Williams GZ, Young DS, Stein MR, Cotlove E. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. I. Objectives, subject selection, laboratory procedures, and estimation of analytic deviation. Clinical chemistry. 1970 Dec;16(12):1016-21. PubMed PMID: 5481561.
15. Harris EK, Kanofsky P, Shakarji G, Cotlove E. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. II. Estimating biological components of variation. Clinical chemistry. 1970 Dec;16(12):1022-7. PubMed PMID: 5481562.
16. Cotlove E, Harris EK, Williams GZ. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. 3. Physiological and medical implications. Clinical chemistry. 1970 Dec;16(12):1028-32. PubMed PMID: 5481563.
17. Young DS, Harris EK, Cotlove E. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. IV. Results of a study designed to eliminate long-term analytic deviations. Clinical chemistry. 1971 May;17(5):403-10. PubMed PMID: 5573406.
18. Harris EK. Effects of intra- and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges. Clinical chemistry. 1974 Dec;20(12):1535-42. PubMed PMID: 4430131.
19. Henny J, Petitclerc C, Fuentes-Arderiu X, Petersen PH, Queraltó JM, Schiele F, et al. Need for revisiting the concept of reference values. Clinical

chemistry and laboratory medicine. 2000 Jul;38(7):589-95. PubMed PMID: 11028762.

20. Wane J. Etude des valeurs de référence de quelques paramètres biologiques de l'adulte jeune en milieu urbain zaïrois. Mémoire de fin de spécialisation en Biologie Clinique., 1985.

21. Solberg HE. Refual [A computer program that implements the IFCC-recommendation on the statistical treatment of reference values. It exists in two versions (1) a collection of FORTRAN sub routings and (2) a stand-alone program for the IBM compatible personal computer running DOS. Solberg HE Department of clinical chemistry, Rikshospitalet, N-0027.

22. Solberg HE, Grasbeck R. Reference values. Advances in clinical chemistry. 1989;27:1-79. PubMed PMID: 2667291.

23. Bao W, Dalferes ER, Jr., Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Normative distribution of complete blood count from early childhood

through adolescence: the Bogalusa Heart Study. Prev Med. 1993 Nov;22(6):825-37. PubMed PMID: 8115341.

24. Cheze S, Leporrier M. [Hemogram: indications and interpretation. Diagnostic orientation]. La Revue du praticien. 2003 Jan 15;53(2):177-85. PubMed PMID: 12664852. Hemogramme: indications et interpretation. Orientation diagnostique.

25. Dumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromcresol green. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 1971 Jan;31(1):87-96. PubMed PMID: 5544065.

26. Vaughn G. Understanding and evaluating common laboratory Appleton and lange stamford CITY 1994.

27. Dia CO. Détermination des valeurs fréquentes de la créatininémie d'une population de référence. Thèse de doctorat pharm. 1989;43:127.