

Valeurs de référence des paramètres biochimiques à la première semaine de grossesse normale à Kinshasa et exposée à la pandémie covid-19

Reference values for biochemical parameters in the first week of normal pregnancy in Kinshasa and exposed to the covid-19 pandemic

Bakemo Bombile Eddy¹, Benjamin Longo-Mbenza^{1,2,4}, Mireille Nganga¹, Etienne Mokondjomobe⁶, Olivier Pambou⁶, Zacharie Tsongo Kibendelwa⁵, Stanislas Wembonyama Okitosho⁵, Ruffin Apalata⁴, Roland Vangu Vangu^{1,3,5}, Blaise Makoso Nomi^{1,3,5}, Christian Matondo Semo², Longo Maxime²

Pour citer cet article : Bakemo EB, Longo-Mbenza B, Nganga M, Mokondjomobe E, Pambou O, Tsongo ZK, Wembonyama SO, Apalata R, Vangu Vangu R, Makoso BN, Matondo CS, Longo M. Valeurs de référence des paramètres biochimiques à la première semaine de grossesse normale à Kinshasa et exposée à la pandémie covid-19. Kivu Medical Journal 2024 ; 2(2), 1-16.

Article reçu : 26-07-2024

Accepté : 10-12-2024

Publié : 13-12-2024

Publisher's Note: KMJ stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright : © 2024 Bakemo EB et al.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Correspondance :

Professeur Benjamin Longo-Mbenza
Faculté des sciences de la santé, LOMO
University for Research,
République Démocratique du Congo
longombenza@gmail.com

- 1 Université de Kinshasa, Kinshasa, RD Congo
- 2 Lomo University Research, Kinshasa, RD Congo
- 3 Université Président Joseph Kasa-Vubu, Boma, RD Congo
- 4 Department of Internal Medicine, Walter Sisulu University, Mthatha, South Africa
- 5 Université de Goma, Goma, RD Congo
- 6 Université Marien Ngouabi, Brazzaville, République du Congo

Résumé

Introduction : L'établissement des valeurs de référence (VR) doit tenir compte des facteurs tels que la grossesse, l'environnement, la race, l'ethnie, le sexe et l'âge. L'objectif de l'étude était d'établir les VR des paramètres biochimiques des femmes enceintes de Kinshasa.

Matériels et méthode : Il s'est agi d'une étude transversale, descriptive réalisée du 15 Juin 2021 au 30 Mars 2022 chez 473 gestantes recrutées dans 16 institutions hospitalières de Kinshasa. Les LR aux percentiles 2,5 et 97,5 ont été établies selon les recommandations d'IFCC.

Résultats : L'âge moyen des femmes enceintes était de 29±6 ans, les extrêmes de 15 et 47 ans. Tous les paramètres avaient une distribution symétrique. Les LR de : urée, créatinine, acide urique, cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides albumine, phosphore, calcium et magnésium ; phosphatases alcalines, GGT, ALAT, ASAT étaient respectivement de 5,4 – 24,7 ; 0,39 – 1,11 ; 2 – 6,4 ; 127 – 320,2 ; 44,4 – 213 ; 34,2 – 113 ; 61,2 – 257,6 ; 40,9 – 53,05 ; 2,2 – 5,9 ; 6,8 – 11,6 ; et 1,3 – 3,6. 39 – 246 ; 3 – 43 ; 3,78 – 26,19 ; 7,8 – 35,3 mg/L ; 39 – 246 ; 3 – 43 ; 3,78 – 26,19 ; 7,8 – 35,3 UI/L. En considérant les trimestres de grossesse : urée, créatinine, acide urique, calcium, magnésium, phosphore, albumine, GGT avaient diminué ; phosphatase alcaline, triglycérides, cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol) avaient augmenté ; ALAT, ASAT, étaient restés stables.

Conclusion : Les VR établies dans cette étude ont démontré l'influence de la grossesse sur les paramètres biochimiques.

Mots-clés : VR, Grossesse, Paramètres biochimiques, Trimestre, Kinshasa.

Abstract

Introduction : Establishing reference values (RVs) should take into account factors such as pregnancy, environment, race, ethnicity, sex and age. The objective of the study was to establish the RV of the biochemical parameters of pregnant women in Kinshasa.

Material and methods : this was a cross-sectional, descriptive study carried out from June 15, 2021 to March 30, 2022 in 473 pregnant women recruited from 16 hospital institutions in Kinshasa. The LRs at the 2.5 and 97.5 percentiles were established according to IFCC recommendations.

Results : The average age of pregnant women was 29 ± 6 years, the extremes of 15 and 47 years. All parameters had a symmetric distribution. The LRs of: urea, creatinine, uric acid, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides albumin, phosphorus, calcium and magnesium; alkaline phosphatase, GGT, ALAT, ASAT were respectively 5.4 – 24.7; 0.39 – 1.11; 2 – 6.4; 127 – 320.2; 44.4 – 213; 34.2-113; 61.2 – 257.6; 40.9 - 53.05; 2.2 – 5.9; 6.8 – 11.6; and 1.3 – 3.6. 39 – 246 ; 3 – 43; 3.78 – 26.19; 7.8 – 35.3mg/L; 39 – 246; 3 – 43; 3.78 – 26.19; 7.8 – 35.3 IU/L. Considering the trimesters of pregnancy: urea, creatinine, uric acid, calcium, magnesium, phosphorus, albumin, GGT had decreased; alkaline phosphatase, triglycerides, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol) were increased; ALAT, ASAT, had remained stable.

Conclusion : The RVs established in this study demonstrated the influence of pregnancy on biochemical parameters.

Key-words : RV, Pregnancy, Biochemical, Parameters, Trimester, Kinshasa

Introduction

La grossesse est un état physique, physiologique et métabolique caractérisé par plusieurs phénomènes d'adaptation en vue de privilégier l'unité foeto-placentaire [1]. Sa durée normale qui est autour de 39 semaines, est divisée en trois trimestres susceptibles de subir des changements hormonaux et métaboliques [2]. En effet, le métabolisme de la femme enceinte apparemment saine est influencé aussi bien au niveau de la circulation des métabolites et qu'au niveau hormonal [3]. Les modifications métaboliques et hormonales assurent un apport suffisant de nutriments au fœtus en besoin de croissance [4] et chez la femme enceinte, modifient le seuil de certaines valeurs de référence au cours du temps [5] qui normalement servent d'indicateurs pour l'appréciation des états normaux et/ou pathologiques [6]. En effet, la littérature précise les valeurs de référence jadis valeurs normales des analyses de laboratoire (examens complémentaires de biochimie de la biologie clinique/médicale) pour refléter les valeurs les plus usuelles en unité du système international (SI) ou unité traditionnelle [7]. En outre, les intervalles de référence (IR) et les limites de décision clinique (LD) ont été développées par la médecine translationnelle qui développe des outils essentiels pour les praticiens (cliniciens) et aussi pour les biologistes cliniciens dans l'évaluation et l'interprétation des résultats aux chevets des patients [8-11,28,29]. Ces intervalles de référence sont spécifiques d'un pays à un

autre, d'une population donnée à une autre, d'un homme à une femme et d'un laboratoire donné à un autre laboratoire [12], ce qui a conduit au développement de la médecine personnalisée ou individualisée [13]. Ainsi, chaque biologiste clinicien doit établir les valeurs de référence propre à sa population mais également à chaque sous population notamment celle des femmes enceintes et cela tenant compte des critères bien définis relatifs aux biomarqueurs (paramètres biologiques) chez un individu de référence [14].

De même, l'obtention des valeurs de référence d'un test de laboratoire provient de toute interprétation des résultats dans le cadre de l'écosanté [15], de certains facteurs géoéconomiques, de l'ethnicité et du bien-être/concept de santé selon OMS. Par conséquent, il est interdit d'utiliser les intervalles de référence d'un contexte (population) étranger [16]. En ce qui concerne la grossesse, très peu de laboratoires fournissent des plages de référence spécifiques pour les femmes enceintes. Et pourtant, les changements induits par la grossesse se produisent à la fois dans les valeurs hématologiques et biochimiques [17]. Ces modifications physiologiques du seuil de certains paramètres biochimiques et hématologiques modifient les limites de référence de ces paramètres dès le 1er trimestre voire la première semaine de grossesse.

Plusieurs études réalisées à travers le monde ont documenté ces modifications dans de nombreux tests

biochimiques de laboratoire au cours d'une grossesse normale [5,9,18,24]. Les études menées par Stéphanie Teasdale et Adam Morton aux Etats Unis chez les femmes enceintes ont démontré que l'urée, la créatinine et l'acide urique diminuaient au cours de la grossesse à cause de l'augmentation du flux plasmatique et de la filtration glomérulaire [19]. Il en est de même pour l'albumine sérique malgré l'augmentation de la synthèse et la diminution du catabolisme hépatique. Les taux du calcium, du magnésium (Mg) et du phosphore sont également diminués au cours de la grossesse. Les enzymes hépatiques notamment l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), et la gamma-glutamyl transférase (GGT) voient leurs teneurs plasmatiques non modifiées ou peu diminuées à cause d'une plus faible consommation de médicaments hépatotoxiques et d'alcool pendant la grossesse. Inversement, la phosphatase alcaline (ALP) augmente en raison de la production de l'isoenzyme placentaire et osseuses [20]. Les taux de cholestérol total et LDL-Cholestérol doublent et les triglycérides triplent pendant la grossesse en raison de l'augmentation de la production hépatique et de la réduction de l'activité de la lipoprotéine lipase [21]. Les études de NDUKA et al., menées au Nigeria et de YAPO et al., en Côte d'Ivoire ont montré une différence significative entre les valeurs moyennes de certains paramètres biochimiques chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes [22]. De ce qui précède, il est clair que les changements physiologiques de la grossesse peuvent entraîner des modifications significatives des valeurs normales des tests biochimiques, et en tant que tels, les résultats peuvent être interprétés à tort comme anormaux ou masquer un état pathologique [23]. L'introduction générale oriente l'épreuve mondiale relative covid-19 aiguë et à la pandémie long covid-19 et la fonction rénale selon les sections suivantes.

Matériel et méthodes

Il s'est agi d'une étude descriptive transversale et exploratoire relative à la survenue des modifications biochimiques au cours de la grossesse entre le 15 Juin 2021 et le 30 Mars 2022. Cette étude multicentrique a eu pour cadre d'étude 6 institutions hospitalières (les Cliniques Universitaires de Kinshasa, l'Hôpital Général de Kinshasa, l'Hôpital Saint Joseph, l'Hôpital d'Amitié Sino Congolaise, la Clinique Ngaliema et la Maternité de Kitambo) et 10 centres hospitaliers (Roi Baudouin Ier, Saint Gabriel de Lemba, Kimbela de Masina, Maternité des Sœurs de Kingasani II, Maternité des Sœurs de Delvaux et Maman Pamela (Opala), les Centres Mère et Enfant de Bumbu, de Barumbu, et de Ngaba et le Centre d'Etat de

Ngiri Ngiri) distribués dans les 4 districts de la ville Province de Kinshasa. Ces institutions sanitaires ont été choisies sur base du nombre de consultations prénatales (CPN) effectuées à leur niveau et du plateau technique de leurs laboratoires.

La population de la présente étude (échantillon exhaustif) était constituée à partir de toutes les femmes enceintes (population cible) qui ont suivi les consultations prénatales dans les cadres de l'étude.

La taille de l'échantillon a été calculée par la formule ci-dessous conformément aux recommandations du Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI).

$$n = \frac{N}{1 + N(e)^2}$$

Où :

N = population cible, n = population de référence, e = 0,05 (marge d'erreur ou écart d'imprécision reflétant le degré de précision absolue voulu). En considérant le degré de précision de 5% et de confiance à 95% avec une population cible de 2800 femmes enceintes, la taille de l'échantillon a été estimée à 350. En y incorporant les 20% de non répondants, cette taille a été ramenée à 420 femmes enceintes. Cependant, pour une bonne stratification de la population de référence, la taille de l'échantillon à considérer a été amenée à 473 femmes enceintes soit 118 femmes enceintes pour chaque district.

Il a été procédé à un échantillonnage à plusieurs degrés. Au premier degré, tous les districts de la ville de Kinshasa ont été inclus. Dans chaque district, un échantillonnage raisonné a été utilisé. Ainsi, dans chaque district, 4 institutions hospitalières ont été choisies sur base de la fréquentation et du nombre des consultations prénatales réalisées en leur sein. Dans chaque hôpital ou centre hospitalier, toutes les femmes enceintes ont été sélectionnées et soumises à un examen médical et au préalable à quelques analyses de laboratoires (glycémie au glucomètre, la recherche semi quantitative des protéines dans les urines par les bandelettes). Seules les femmes enceintes sans antécédents morbides et en bonne santé apparente à l'examen physique et aux analyses de laboratoire ont été sélectionnées en utilisant un pas de sondage de 6. Le numéro 6 a été tiré le premier, ensuite le numéro 12 jusqu'au dernier numéro pour constituer la taille de l'échantillon. Etaient incluses dans la présente étude, toutes les femmes enceintes en bonne santé apparente ; vivant dans la ville de Kinshasa depuis au moins 3 ans et qui ont donné leur consentement éclairé. Ont été exclues de la présente étude, toutes les femmes enceintes qui avaient un ou plusieurs des facteurs d'exclusion suivants : température axillaire > 37,4°C ; pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140

mmHg et/ou pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mm/Hg, une protéinurie positive ; glycémie à jeun supérieure à 110 mg/dl ; notion d'antécédent de prise d'alcool ; de tabac ou de drogue ; présence d'ictère ; IMC supérieur à 28 ; grossesse gémellaire ; notion de prise de médicament ; une histoire de maladie chronique (hépatite, néphropathie, drépanocytose, diabète, cancer, tuberculose, infection à VIH, affections digestives aiguës ou chroniques) ; ne pas avoir donné le consentement éclairé. Une fiche de collecte de données était utilisée (voir annexe) pour collecter les données sociodémographiques, obstétricales, biologiques et les données sur le régime alimentaire des femmes enceintes.

Les prélèvements étaient effectués sur rendez-vous, le matin entre 9 heures et 11 heures auprès des femmes enceintes, à jeun pour la standardisation des résultats. Tous ces prélèvements ont été faits chez les femmes enceintes en position assise. Un tube sans anticoagulant avait permis de prélever 5 ml de sang pour tous les marqueurs d'intérêt. Du lieu de prélèvement, les échantillons étaient conservés dans les bacs isothermes contenant les accumulateurs de froid et un thermomètre à mercure, puis acheminés au laboratoire de chimie Clinique des CUK.

Les échantillons étaient centrifugés à l'aide de l'appareil de marque KOKUSAN H-3G (Allemagne 2016) à 3000 tours par minute pendant 5 minutes. Le sérum obtenu était aliquoté dans deux cryotubes puis conservé au réfrigérateur à -80°C jusqu'à leur analyse au laboratoire de chimie Clinique/CUK. Tous les échantillons étaient analysés à l'aide de l'automate COBAS C 311 de la firme ROCHE HITACHI (Allemagne, 2020), qui utilise comme principe la spectrophotométrie d'absorption moléculaire et la potentiométrie sélective. Les étapes ci-dessous étaient nécessaires pour l'analyse des échantillons par l'automate COBAS C 311 : préparation des réactifs ; maintenance hebdomadaire ; calibration ; contrôle qualité et traitement des échantillons.

L'automate (COBAS C311) utilisé dans la présente étude, a une précision connue qui a permis d'obtenir des résultats fiables. Il utilise un contrôle multiparamétrique pour la validation des résultats. Ainsi, les coefficients de variation des différents paramètres ont été obtenus par répétabilité et reproductibilité.

Définitions opérationnelles :

L'état de bonne santé apparente : définissait un état de santé susceptible de ne pas apporter de potentiels facteurs pouvant affecter les résultats des analyses. Le régime alimentaire : était caractérisé par la notion la consommation de viande, de poisson, de légumes et de fruits.

Le niveau d'étude était inférieur, moyen ou supérieur s'il était respectivement \leq à 8 ans d'études (2ème année du cycle secondaire) ; sanctionné par l'obtention d'un diplôme d'Etat et par obtention d'un titre d'étude supérieure.

La parité était définie comme le nombre d'accouchement pour une grossesse d'au moins 22 semaines d'aménorrhée, que le fœtus soit mort ou vivant. Elle était répartie en 4 classes : nullipare pour une femme n'ayant jamais accouché (P0), primipare pour une femme ayant un accouchement (P1), paucipare pour une femme ayant 2 ou 3 accouchements, multipare pour une femme ayant eu un nombre ≥ 4 accouchements (P ≥ 4).

L'Adolescence était définie comme la période de la vie où l'être humain approche la puberté jusqu'à passer dans la vie adulte.

Les limites de référence étaient calculées en prenant en compte les étapes suivantes : 1) Les valeurs normales de chaque paramètre bioclinique étaient comprises entre le percentile 2,5 et le percentile 97,5. 2) 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. 3) 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 ET ont été utilisées pour le seuil de décision clinique de certains paramètres en accord avec la plausibilité biologique.

Analyses statistiques

Les variables quantitatives normalement distribuées étaient exprimées comme moyenne \pm écart-type. Les variables qualitatives étaient exprimées comme fréquence absolue et fréquence relative. La valeur de la probabilité $p < 0,05$ a défini le seuil de signification statistique. Toutes analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel SPSS version 28 (New York, USA).

Considérations éthiques

Le protocole de l'étude a été soumis pour analyse au Comité National d'Ethique de la Santé et a reçu l'approbation sous le n° 362/CNES/BN/PMMF/2022 du 26/05/2022.

Les femmes enceintes qui ont participé à la présente étude ont donné leur consentement éclairé. Elles étaient informées de la nature de l'étude. Toutes les données qui étaient obtenues dans le cadre de la présente étude étaient gardées anonymes et confidentielles. Les femmes enceintes dont les résultats étaient perturbés, étaient orientées vers leurs médecins traitants pour approfondir les investigations.

Résultats

Description sociodémographique de la population d'étude

Au total, 473 femmes enceintes de la ville de Kinshasa ont été incluses dans la présente étude. L'âge moyen de ces femmes enceintes était de 29 ± 6 ans avec une distribution normale (symétrique) de l'échantillon, des extrêmes de 15 à 47 ans et un âge médian de 29 ans (Figure 3).

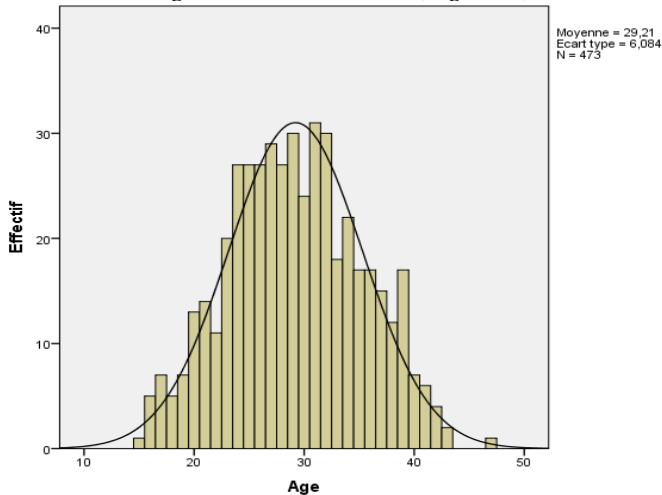


Figure 1. Histogramme des âges de la population d'étude. En considérant les tranches d'âges, trois tranches des âges ont été catégorisées dans la présente étude : tranche des âges < 18 ans avec 3,8 % (n = 18) des femmes enceintes, la tranche des âges de 18 – 35 ans avec 79,1% (n = 374) des femmes enceintes et celle > 35 ans avec 17,1% (n = 81) des femmes enceintes. Le niveau socio-économique associé dans la présente étude à la profession et à l'état civil des femmes enceintes révèle que la majorité des femmes enceintes avait un niveau socio-économique moyen, était mariée et était des ménagères. La majorité des femmes était diplômée d'Etat (55,8% ; n = 264) suivi des femmes diplômées d'études supérieures (37,6% ; n = 178) et des femmes de niveau primaire (avec brevet ou pas) (6,5% ; n = 31). La majorité des femmes enceintes était de l'espace linguistique Bakongo 50,7% (n = 240) suivi de Baluba 27,5% (n = 130), de Bangala 13,3% (n = 63) et de Swahili 8,2% (n = 39). La majorité des femmes enceintes avait un régime alimentaire mixte (69,1% ; n = 327). (Tableau 3).

Caractéristiques anthropométriques

Tableau I. Caractéristiques des paramètres anthropométriques des femmes enceintes

Variabes	Effectifs n	Moyenne ± ET	Médianes
Poids (Kg)	473	71 ± 13	70
Taille (Cm)	473	1,64 ± 0,09	1,64
IMC (Kg/m ²)	473	25 ± 3	26

Les variables poids et taille étaient les paramètres anthropométriques retenus dans cette étude. Le poids moyen des gestantes étudiées était de 71 ± 13 Kg avec une médiane de 70 Kg.

Femmes enceintes selon les caractéristiques sociodémographiques

Tableau II. Répartition de femmes enceintes selon les caractéristiques sociodémographiques

Variabes	Effectifs	%
Catégorie d'âge		
< 18 ans	18	3,8
18 – 35 ans	374	79,1
> 35 ans	81	17,1
Niveau socioéconomique		
Bas	106	22
Moyen	364	77
Elevé	3	0,6
Profession		
Elève	4	0,8
Etudiant	25	5,3
Fonctionnaire	47	9,9
Libérale	143	30,2
Ménagère	254	53,7
Etat Civil		
Marié	361	76,3
Célibataire	112	23,7
Niveau Etude		
Primaire	31	6,5
Secondaire	264	55,8
Supérieur	178	37,6
Espace linguistique		
Bakongo	240	50,7
Swahili	39	8,2
Baluba	130	27,5
Bangala	63	13,3
Régime alimentaire		
Viande	13	2,7
Légume	127	26,8
Mixte	327	69,1
Fruits	6	1,3

% : Pourcentage

Caractéristiques obstétricales

Les femmes enceintes ayant eu 2 – 4 grossesses étaient plus nombreuses (58,1%) ; suivies des femmes enceintes qui n'ont eu qu'une grossesse (27,5 %). De ces femmes enceintes, 62,2 % étaient de parité 0 et la majorité n'avait jamais avorté (87,8%). Toutes les femmes avaient une grossesse monofoetale à l'échographie et la majorité était à leur 2ème trimestre de grossesse (46,3%).

Tableau III. Détermination des valeurs de référence des paramètres de la fonction rénale

Critères d'établissement	Créati (mg/dL)	Urée (mg/dL)	AU(mg/dL)
Moyenne ± ET	0,884 ±	13,53 ±	4,001±
Interquartiles 25%	0,20247	5,2218	2,4466
Interquartiles 75%	0,54 - 0,83	10,2-	3,1 - 4,55
Médianes (50%)	0,65	16,21	3,8
Valeurs de référence	0,39 - 1,11	13,2	2 - 6,4
Seuil d'alerte <25%	< 0,54	5,4 - 24,7	< 3,1 ou >
Seuil d'alerte <75%	> 0,83	< 10,2	4,55
Seuil de décision	< 0,884	13,53	4,001

(Moyenne
Courbe de distribution des valeurs de référence des enzymes hépatiques

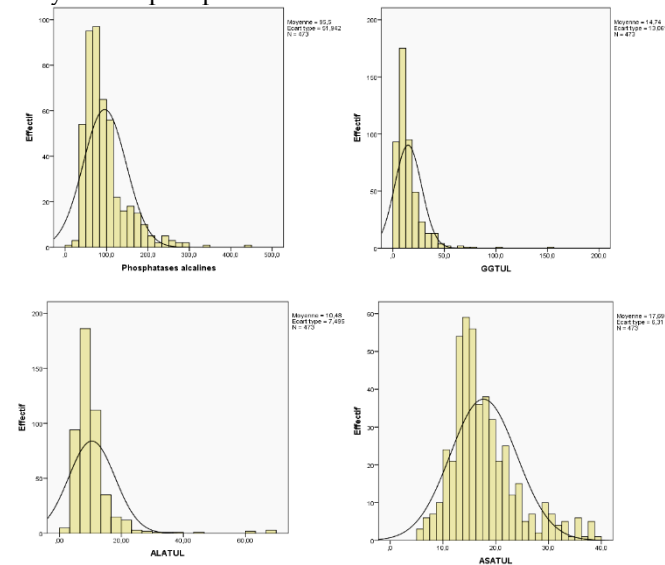


Figure 2. Courbe de distribution des valeurs de référence des enzymes hépatiques

Courbe de distribution des valeurs de référence de l'albumine, du calcium, du magnésium et du phosphore

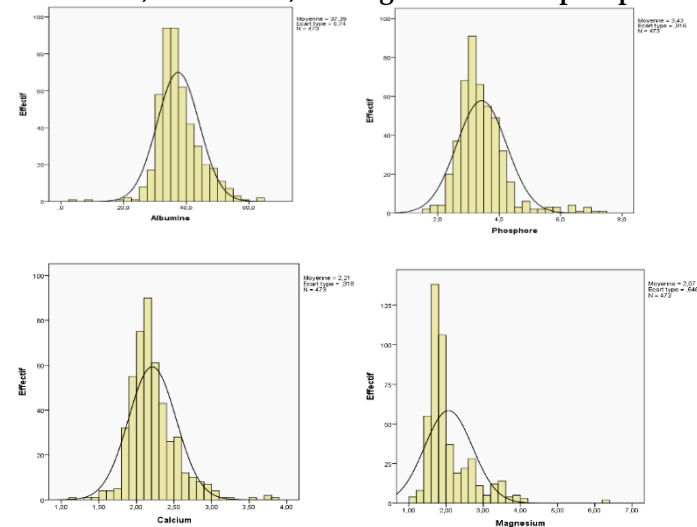


Figure 3. Courbe de distribution des valeurs de référence l'albumine, du calcium, du magnésium et du phosphore

Courbe de distribution des valeurs de référence des paramètres du bilan lipidique

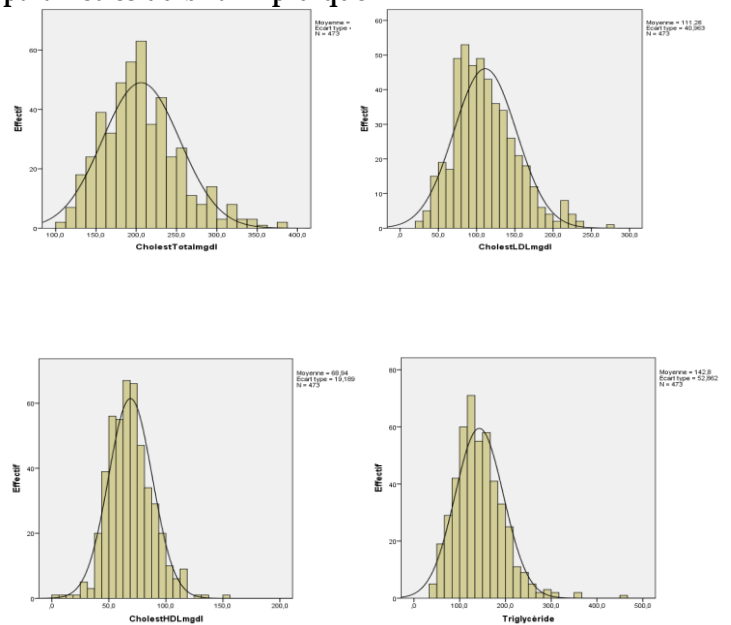


Figure 4. Courbe de distribution des valeurs des paramètres du bilan lipidique

Valeurs de référence des paramètres de la fonction rénale au premier trimestre de grossesse

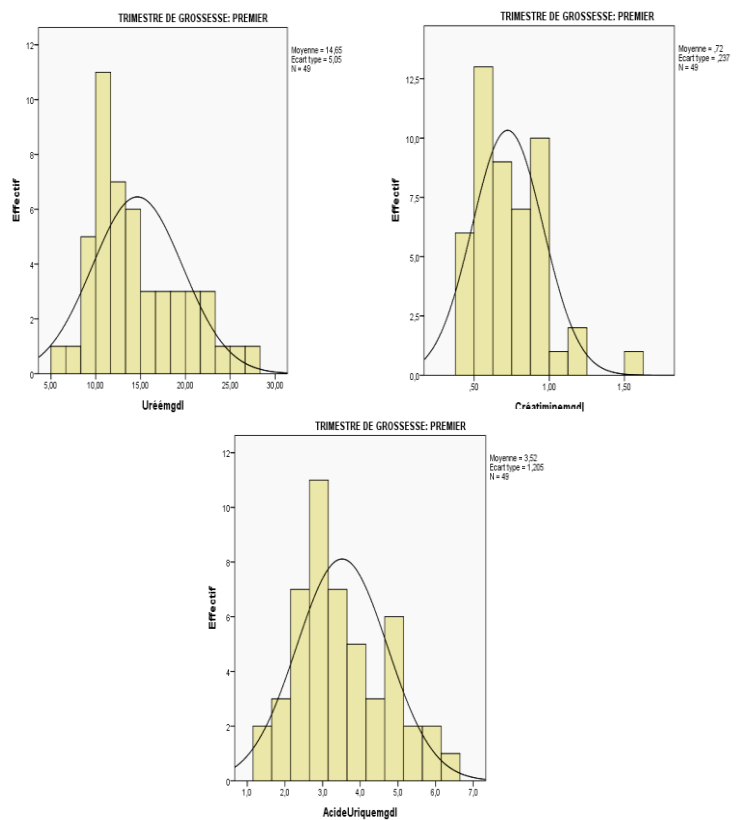


Figure 5. Histogramme des valeurs des paramètres de la fonction rénale au premier trimestre de grossesse

Tableau 21. Récapitulatif de l'évolution des paramètres biochimiques au cours de la grossesse normale

Variable	Trimestre de la grossesse			
	Avant	1 ^{er}	2 ^{ème}	3 ^{ème}
Urée (mg/dL)	11 – 40,3	6,75 – 27, 45	6,6 – 24	4, 89 – 24,66
Créatinine (mg/dL)	0,54 – 1,47	0,39 – 1,50	0,40 – 1,12	0,37 – 1,09
AU (mg/dL)	2,6 – 7,5	1,4 – 6,3	2 – 6,35	2,1 – 6,65
Ph. alc (UI/L)	35 – 105	12,5 – 227,5	38,5 – 195	47,15– 274
GGT (UI/L)	5 – 36	4,25–42, 75	4 – 45	3– 43,55
ALAT (UI/L)	0 – 38	3,45– 28,475	3,7 – 29	4,4 – 24,52
ASAT (UI/L)	5 – 41	6,7– 30,3	8,55–34, 45	7,81– 35,68
Alb (mg/dL)	31,9–46,0	29,32– 61,65	26,7– 54	25,29– 5,44
a2+(mg/dL)	9 – 10	5,1 – 11,81	6,89– 1,62	7,26– 12,09
Mg (mg/dL)	2 – 3	1,76 – 3,43	1,66 – 2,97	1,68 – 2,7
Ph(mg/dL)	2 – 5	1,51 – 3,63	1,32 – 3,98	1,41 – 3,52
Chol(mg/dL)	35 – 200	109,97– 32,25	129,25– 21,5	125,63– 19,5
LDL(mg/dL)	10 – 172	39,15– 198,3	46,85– 16,95	42,24– 17,34
HDL(mg/dL)	20,6– 47,323,17–	129,42	41,55– 12,1	27,21–113,29
Trigl(mg/dL)	60 –150	50,17– 274,6	59,25– 83,7	73,93–56,49

AU : acide urique, Ph.alc : Phosphatase alcaline, Alb : Albumine, Ph : Phosphore, Chol : Cholesterol total, Trig : Triglycérides

Discussion

Précautions classiques dans la définition de la population de l'étude

Les précautions classiques dans la définition de la population ont été respectées dans la présente étude. En effet, la taille de l'échantillon a été calculée en respectant les recommandations du CLSI qui stipule d'avoir une taille d'au moins 120 individus [24]. L'inclusion des participants a tenu compte des préalables suivants : la population d'étude qui était constituée à partir de toutes les femmes enceintes qui ont suivi les consultations prénatales dans les cadres et la période de l'étude. Ensuite, ces femmes enceintes ont été soumises à un examen médical et au préalable à quelques analyses de laboratoires ; seul le hasard a prévalu dans la sélection de la population échantillon. Enfin, elle a utilisé les méthodes paramétriques pour calculer les IR, vu la taille de l'échantillon [25]. Cependant, la méthode paramétrique n'est toujours pas applicable car les données sont rarement normalement distribuées [26].

Examen médical et choix des analyses biochimiques de laboratoire

Cette étude a concerné les paramètres de la fonction rénale (urée, créatinine et acide urique), les enzymes hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase et gamma glutamyl transférase et les phosphatases alcalines), les paramètres du bilan lipidique (cholestérol

total, LDL- cholestérol et HDL- cholestérol et les triglycérides), les paramètres du métabolisme phosphocalcique, l'albumine et le magnésium.

Approche descriptive des variables sociodémographiques

Il s'agissait des gestantes avec un âge de reproduction comme décrit en Afrique subsaharienne [27]. Toutefois, 3,8% et 17,1% des gestantes étaient respectivement des adolescentes et des adultes proches de la ménopause. Le taux des adolescentes de la présente étude est de loin inférieur à celui inquiétant le plus élevé au monde [28]. En effet, Miss Geno et Kel rapportent que la grossesse chez les adolescentes est un problème de santé publique dans le monde aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement avec des implications énormes sur la santé maternelle et l'issue de la grossesse elle-même. Près de 25% des adolescentes sont tombées enceinte dans le monde en 2018 [29-31]. En Afrique, la prévalence globale des grossesses chez les adolescentes était de 18,8%. Cependant, en Afrique subsaharienne cette prévalence était estimée à 19,3% et à 21,3% en Afrique de l'Est [32].

Ce taux de fille mère est on ne peut plus choquant en Afrique devant la pauvreté, des grossesses non acceptées et des conséquences de santé mentale [33]. Une étude menée en Afrique de l'Est a mis en exergue les déterminants du taux élevé de grossesse chez les adolescentes. Il s'agit de mariage précoce [33], du faible soutien social et économique [34-36], de la curiosité et pression des pairs [36-40] et du manque d'éducation sexuelle complète [41-45]. Le niveau socioéconomique moyen-élevé proche d'une proportion de 80% relevé dans la présente étude souligne le caractère sain et le régime alimentaire équilibré durant la grossesse dans cette population, contrairement à la pauvreté inhérente aux femmes africaines, gestantes sans cas à des soins de santé maternelles de qualité [46]. Comme il fallait si attendre, l'espace linguistique des gestantes examinées par la présente étude était plus Bakongo que Baluba, Bangala et Baswahili compte tenu de la proximité de la province du Kongo Central. La deuxième place de l'espace linguistique Baluba pourrait être le fait de l'immigration des ressortissants des provinces du Kasai vers la ville province de Kinshasa, suite à la fermeture de certaines entreprises minières et du fait de la diminution de l'exploitation artisanale du diamant qui était une des premières sources de revenu de cet espace linguistique.

Caractéristiques obstétricales

La majorité de la population de la présente étude était caractérisée par des gestantes qui avaient 2-4 parités ; étaient régulières à la CPN et dont la plupart étaient au

2ème et 3ème trimestre de grossesse. La grossesse gémellaire /multiple a été exclue de la présente étude car liée à plusieurs complications comme l'hydramnios, l'anémie, la rupture prématurée des membranes, la cholestase, l'hypertension artérielle (prééclampsie) et le diabète gestationnel [47]. En outre, les grossesses gémellaires ont également des implications psychologiques, sociales et démographiques et sont associées à un taux élevé de pauvreté et de chômage, précurseurs d'un état nutritionnel déficient [48]. Les résultats de la régularité à la CPN et la rareté des avortements dans la présente étude sont contraires aux données rapportées par la littérature africaine [49]. En effet, l'ignorance et la pauvreté ajoutée à cela, les conditions sanitaires médiocres, sont l'apanage des femmes enceintes en ASS et constituent les causes de la mortalité maternelle et des complications néonatales ainsi que des avortements tant spontanés que criminels [50,51]. Etablissement des valeurs de référence des paramètres biochimiques des femmes enceintes

Valeurs de référence

Le terme valeur de référence jadis normale a été introduite dans toutes les disciplines biologiques dont la chimie clinique depuis plusieurs décennies pour remplacer les valeurs normales fréquemment établies dans près de 50% des laboratoires de Biologie Médicale. Ces laboratoires supposent que les résultats des tests adoptent une distribution gaussienne et établissent leurs IR en utilisant les méthodes paramétriques [52]. Malheureusement, ces valeurs normales sont influencées par les extrêmes et jugées incorrectes [53]. Les VR établies dans la présente étude, répondent aux profonds changements qui surviennent chez la femme pendant la grossesse et qui l'aident à s'adapter à la croissance du fœtus [54].

La connaissance des changements physiologiques est une condition préalable à la compréhension et au développement des IR. Les IR peuvent différer pour diverses populations en raison des différences dans leur physiologie, les plus évidemment entre les hommes et les femmes, les femmes non enceintes et les femmes enceintes, les nouveau-nés et les nourrisson, l'adolescent et l'adulte mais également en raison des facteurs physiologiques dont les effets commencent dès la naissance (sevrage-tout petit actif-apprentissage immunologique, puberté-grossesse-ménopause-vieillessement).

L'interprétation des résultats de laboratoire, un processus d'adaptation doit être scrupuleusement expliqué aux médecins surtout pour le cas de la femme enceinte. Cela dit, les IR spécifiques à la grossesse/trimestre de grossesse doivent être utilisés pour éviter des diagnostics erronés

[55]. Les résultats de la présente étude ont décrit des femmes enceintes avec une population de référence suggestible de discriminer les femmes de Kinshasa avec une grossesse physiologique normale et une grossesse anormale/pathologique [46]. La grossesse physiologique était aussi caractérisée par des variations analytiques et biologiques importantes [56]. Lesdites variations physiologiques liées à la grossesse prédisent des valeurs biocliniques, le seuil d'alerte et le seuil de décision en milieu obstétrical de Kinshasa [46], comme soulignées par la littérature africaine [47]. C'est dans cette optique que cette étude a établi les VR des gestantes pendant toute la grossesse mais, elle a aussi tenu compte des variations au cours de la grossesse en donnant les VR spécifiques à chaque trimestre de la grossesse.

Valeurs normales et de référence des paramètres biochimiques étudiés

Cette étude sur les valeurs de référence des paramètres biochimiques des femmes enceintes (état de grossesse) de Kinshasa, a apporté des résultats analytiques ou valeurs de référence des paramètres biochimiques qui sont couramment demandés pour cette catégorie de la population, devant toute évidence des complications maternelles en milieu hospitalier. Il s'agit de la première étude à caractériser les valeurs de référence des gestantes de Kinshasa, RDC. De cette façon, les valeurs de référence précisées dans ce travail seront désormais des repères médicaux spécifiques dans la gestion des femmes enceintes de Kinshasa. L'absence de ces repères faisait que les médecins obstétriciens et les autres professionnels de santé utilisaient les VR des femmes non enceintes voire des femmes enceintes occidentales pour l'interprétation des résultats. Et pourtant, la transférabilité des résultats d'un contexte à un autre n'est toujours pas possible [48]. Dans la présente étude, les paramètres biochimiques explorés avaient tous une distribution normale (symétrique). La nature hospitalière, la taille de l'échantillon, la stratification de la population de l'étude peuvent expliquer cette distribution normale/gaussienne des valeurs de référence de la présente étude.

Importance de l'interquartile, des seuils d'alerte et de décision

Les interquartiles sont des outils importants pour définir les seuils d'alerte et les seuils de décision, paramètres nécessaires dans la prise de décision clinique en combinaison à la physiologie et/ou physiopathologie [49]. 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 dont les valeurs supérieures ou inférieures à ce seuil sont considérées comme diagnostic de la présence d'une maladie spécifique ou sont associées à un risque significativement plus élevé de résultats cliniques indésirables [50]; sépare de manière claire les gestantes (symptomatiques) à traiter de celles 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 [51]. En outre, les limites de décision clinique tiennent également compte de la sensibilité de la maladie [52].

Valeurs de référence de la fonction rénale

L'exploration biochimique des paramètres de la fonction rénale des femmes enceintes de l'étude confirme les données de la littérature. Dans cette étude, il a été observé la baisse de l'acide urique jusqu'à 50% (2 - 6mg/dL). Cette baisse de l'acide urique chez les femmes enceintes étudiées s'explique par l'augmentation de la taille des reins qui entraîne l'augmentation du flux sanguin rénal d'environ 35-60%, lequel augmente la capacité fonctionnelle des reins. La conséquence de ces changements, c'est l'augmentation du flux plasmatique et du débit de la filtration glomérulaire [57]. A ces différents changements, s'ajoute, l'alimentation qui était pour la majorité des gestantes mixte à prédominance des légumes et des fruits. Tout comme Longo-Mbenza et al, beaucoup d'auteurs ont démontré l'impact de la consommation de légume pour la prévention de la pré éclampsie caractérisée par l'augmentation de l'acide urique [56]. Les modifications bénéfiques dans le sens de la baisse de la créatinine plasmatique, de l'urée sanguine et de l'uricémie reposent sur des modifications morphologiques (structurelles) et fonctionnelles des reins au cours de la grossesse physiologique [58,59].

Valeurs de référence du bilan lipidique

Cette étude a exploré les changements métaboliques maternels du bilan lipidique au cours de la grossesse normale et a fait observer des valeurs élevées de cholestérol total, des triglycérides, de LDL-cholestérol et du HDL-cholestérol par rapport aux valeurs normales des femmes non enceintes comme rapporté dans différentes études menées de par le monde [60]. Le profil lipidique des gestantes de la présente étude, a confirmé les résultats des études africaines [61]. Le cholestérol total et le LDL-cholestérol ont vu leur taux doublé tandis que le taux du TG avait triplé et le HDL cholestérol significativement modifié [62]. Ces différents changements sont le fait de l'augmentation de l'activité de la lipase hépatique

entraînant l'élévation de la production hépatique et de la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase [62], pour assurer la synthèse des hormones stéroïdiennes et des acides biliaires mais également pour subvenir aux besoins accrus en lipides du fœtus qui est incapable de synthétiser le cholestérol, élément indispensable pour sa croissance [63].

Valeurs de référence des enzymes hépatiques

Contrairement aux reins dont le volume et les capacités fonctionnelles augmentent pendant la grossesse, la taille du foie reste inchangée et ses capacités fonctionnelles ne connaissent qu'une légère variation. Néanmoins, les différents métabolites produits sont difficilement interprétables à cause d'un changement important de leur production [63]. Dans la présente étude, l'ALAT, l'ASAT étaient restées non modifiées, la GGT était diminuée et les phosphatases alcalines étaient significativement augmentées. Les changements au cours de la grossesse de GGT ont été décrits par Stéphanie T. et Adam M [64]. La baisse de cette enzyme hépatique pour Stéphanie Teasdale et Adam Morton serait liée à la prise de certains médicaments hépatotoxiques pendant la grossesse normale, de l'expansion du liquide extracellulaire mais aussi à l'alimentation [65]. En outre, les hormones de la grossesse altèrent la synthèse des protéines et des enzymes hépatiques qui changent considérablement. Cette baisse a aussi concerné d'autres biomarqueurs de la fonction hépatique bien que non exploités dans la présente étude. C'est notamment le cas de la bilirubine et de protéines totales. Inversement, l'augmentation de la phosphatase alcaline serait la conséquence d'une part de la production de l'isoenzyme placentaire et d'autre part de l'augmentation au troisième trimestre de l'isoenzyme osseuse [66].

Valeurs de référence de l'albumine, du métabolisme phosphocalcique et du magnésium

Les valeurs de référence de l'albumine, du phosphore, du calcium et du magnésium établies dans la présente étude ont connu une diminution confirmant les résultats des autres travaux [67]. La diminution de l'albumine, du phosphore, du magnésium et calcium est expliquée par l'hémodilution qui survient pendant la grossesse [68]. En effet, pendant la grossesse, on assiste à une légère baisse du calcium, du magnésium et du phosphate [69]. Cependant, il faut toujours garder à l'esprit que les résultats de calcium corrigés peuvent être faussement élevés en raison de modifications de l'albumine. L'hypomagnésémie inhérente à la grossesse physiologique rencontrée dans les pays riches a été aussi constatée dans les pays pauvres. Cette diminution

trouverait son explication par la répartition du magnésium dans différents compartiments tels que, les os, les muscles, les tissus mous et dans les globules rouges [70]. Mais aussi par la prise de certains médicaments pendant la grossesse, notamment les inhibiteurs de la pompe à proton, les antidiurétiques thiazidiques, les inhibiteurs de la calcineurine et dans certaines maladies comme le diabète sucré gestationnel ou dans le cas de pontage iléal [71].

Modification des paramètres biochimiques au cours des différents trimestres de la grossesse

Au cours de l'évolution de la grossesse physiologique, plusieurs paramètres biologiques subissent l'effet des modifications hormonales qui font varier leurs teneurs plasmatiques à chaque trimestre mais spécifiquement à chaque semaine de grossesse [72]. Ces différents paramètres voient leurs taux sanguins soit augmentés, soit diminués ou restés stables. Ces modifications hormonales ont des implications aussi bien sur les biomarqueurs de la fonction rénale, sur les biomarqueurs de la fonction hépatique, sur ceux du bilan lipidique mais également sur les biomarqueurs du bilan protidique, phosphocalcique et du magnésium [73].

Dans la présente étude, les tendances vers la diminution des valeurs observées au cours des différents trimestres de la grossesse pour l'urée, la créatinine et l'acide urique rejoignent les évidences de la littérature [74]. Néanmoins, une baisse très remarquable de l'acide urique durant les deux premiers trimestres a été observée en deçà des valeurs de la littérature, ce qui serait probablement une conséquence de l'interaction avec l'alimentation comme souligné par certains auteurs Africains [75]. En effet, l'IMC des gestantes de la présente étude était dans les limites normales et suggère la non implication de l'obésité dans la concentration de l'acide urique de ces gestantes. En outre, cette diminution (plus de 50%) observée au premier trimestre de la grossesse est préoccupante dans la mesure où elle pourrait fausser le jugement des cliniciens dans la prise en charge des complications des pathologies hypertensives de la grossesse telles que l'insuffisance rénale et l'éclampsie [76].

Pour Jungers (2004), la créatininémie passe d'une valeur moyenne de 75 $\mu\text{mol/L}$ (0,84 mg/dL) avant la grossesse à une valeur de 50-60 $\mu\text{mol/L}$ (0,56 – 0,67 mg/dL) au cours du 2ème et 3ème trimestre. Dans la présente étude les valeurs de la créatininémie sont passées de 0,54 mg/dL à 0,39, 0,40 et 0,37 respectivement au premier, deuxième et troisième trimestre. Ainsi, une concentration de la créatinine plasmatique de 75 $\mu\text{mol/L}$ (0,84 mg/dL) qui serait normale en dehors de la grossesse, peut traduire une insuffisance rénale débutante chez la femme enceinte.

La littérature décrit des valeurs d'acide urique se situant autour de 190 $\mu\text{mol/L}$ (32 mg/L) en début de grossesse et de 260 $\mu\text{mol/L}$ (43 mg/L) en fin de grossesse [77]. Ces valeurs sont de loin supérieures à celles observées dans cette étude qui étaient de 1,4 et 2,1 mg/dL en début et fin de grossesse. Ces valeurs basses traduisent un état prooxydant. En effet, l'acide urique est en même temps un antioxydant et un prooxydant. A des taux inférieurs à 4,5, il se comporte déjà comme un prooxydant [8]. Dans la présente étude, les biomarqueurs du bilan lipidique ont montré une augmentation du premier jusqu'au troisième trimestre de la grossesse. Cette augmentation était plus remarquable durant le premier et le deuxième trimestre pour le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides. Durant le troisième trimestre, ces taux ont diminué tout en restant supérieurs aux valeurs de la femme non enceinte. Pendant la grossesse, les concentrations plasmatiques de TG sont deux à trois fois supérieures aux concentrations pré-gestationnelles [78]. Cependant, les TG atteignent leur concentration maximale au troisième trimestre de grossesse (en moyenne 2,85 g/L) pour revenir aux concentrations pré-gestatives six semaines après la délivrance [78]. D'après plusieurs données de la littérature, ces modifications seraient le fait d'une augmentation de la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) [79]. Les variations des concentrations de cholestérol peuvent atteindre 50% voire 60% des concentrations de la période pré-gestative [80]. Ces variations résultent de l'augmentation, d'une part des VLDL et d'autre part des LDL qui en sont les sous-produits (augmentation d'environ 36% au cours de la grossesse, 1,71g/L au troisième trimestre en moyenne) [81]. L'élévation des concentrations des LDL-cholestérol est secondaire à la conversion accrue des VLDL, pour compenser l'accélération de la clairance des LDL suite à l'action stimulante des œstrogènes vis-à-vis de l'activité des récepteurs des LDL [82]. L'élévation du HDL-cholestérol intervient dès le premier trimestre de grossesse pour atteindre un maximum au cours du deuxième trimestre (augmentation de 25 %, 0,69 g/L) [83].

Ces changements du métabolisme lipidique sont dus dans la majorité aux œstrogènes. En outre, le bilan lipidique est essentiel dans le management de certaines pathologies pendant la grossesse [84]. En effet, les pathologies telles que le diabète gestationnel, les maladies cardiovasculaires, la prééclampsie sont associées à des taux élevés des lipides [85]; de ce fait, la connaissance des VR revêt une importance capitale dans leur management [86].

Les biomarqueurs du bilan hépatique n'ont montré aucune variation significative durant les trois trimestres

de la grossesse pour l'ALAT et l'ASAT. Cependant, le taux de gamma glutamyl transférase a diminué et celui de la phosphatase alcaline a augmenté tout le long de la grossesse avec un maximum au troisième trimestre sans pour autant atteindre les valeurs relevées dans la littérature [87]. Selon la littérature, on assiste dès la 8^{ème} semaine à une ascension rapide de l'activité phosphatase alcaline qui se maintient ensuite en plateau jusque vers la 38^{ème} semaine puis à une diminution avant l'accouchement. Pour Maskaoui [88] (2013), cette augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcalines jusqu'au 3^{ème} trimestre de grossesse serait principalement dû au passage dans la circulation maternelle d'une isoenzyme d'origine placentaire. Cependant, cette élévation ne concerne que la fraction thermostable d'origine placentaire, la fraction hépatique restant invariable. Il est décrit dans la littérature que d'autres produits placentaires exerceraient le même effet sur cette augmentation [89], notamment la Cystatine C qui du même fait, sape son rôle dans le diagnostic clinique habituel de la fonction rénale [90]. De manière générale, la concentration de l'albumine diminue du fait de l'hémodilution. Cette diminution est plus marquée au cours des 10 premières semaines de gestation [91], avec le taux le plus bas semblant être atteint selon certains auteurs entre les 30^{ème} et 40^{ème} semaines. Les valeurs passent de 5,2 g/100 mL à 3,4 g/100 mL pour les uns et de 3,4 g/100 mL à 2,7 g/100 mL pour les autres ; le taux moyen passant de 35 à 25 g/L. En considérant les moyennes, celles retrouvées dans la présente population d'étude était supérieures aux moyennes de la littérature. Le niveau économique ainsi que l'alimentation des gestantes pourraient expliquer ces trouvailles. Les biomarqueurs phosphocalciques ainsi que le magnésium, ont connu une diminution moins significative aux différents trimestres de la grossesse.

Au cours de ces différents trimestres de grossesse, la diminution du phosphore est restée supérieure aux valeurs des autres études menées de par le monde [91]. En comparant avec les valeurs moyennes du calcium relevées par Maskaoui, celles retrouvées chez les gestantes de la présente étude étaient inférieures au premier trimestre et supérieures au troisième trimestre de la grossesse. La diminution du calcium est due à celle de l'albumine, elle-même la conséquence de l'hypervolémie observée durant la grossesse [92].

La diminution du Ca est encore plus importante si elle est associée à la diminution de la vitamine D et du Mg [93]. Devant cette situation, l'idéal serait de doser le calcium ionisé qui ne subit pas de changement durant la grossesse [94]. De la même façon, le dosage du Mg ionisé serait préconisé [95].

Implication de d'étude

Les résultats de la présente étude auront des implications sur l'enseignement, la formation continue, la pratique médicale de routine et sur les actions de santé publique. Les VR établies permettront une autre approche de l'enseignement des pathologies tant obstétricales que gynécologiques. Ainsi, le personnel de santé et les étudiants en médecine, auront des outils diagnostiques pour mieux comprendre les changements physiologiques, physiopathologiques des biomarqueurs durant la grossesse. Ils seront en outre, des indicateurs importants de santé publique. Le profil obstétrical des gestantes [âge, tranches d'âge (adolescentes, gestantes près de la ménopause)] permettra de cibler les actions de santé publique à mener. En effet, la présente étude a mis en exergue un taux important de grossesse chez les adolescentes. Ainsi, les actions de santé publique pourraient être menées sur cette tranche d'âge soumise aux pressions de tout genre, aux mariages précoces, à la pression de l'entourage, aux rapports sexuels précoces et non protégés, aux abus sexuels, à la déscolarisation et à la pauvreté [96], à la maternité comme mesure de la maturité et un moyen d'obtenir le respect de la société [97], à l'influence des médias sur le comportement sexuel précoce. En pratique médicale de routine, les valeurs de référence établies permettront une bonne interprétation des tests biologiques dans la prise en charge des femmes enceintes en prenant en compte les états physiologiques et/ou pathologiques, les seuils d'alerte et les limites de décision ainsi que certains aspects cliniques qui peuvent influencer les résultats. Les valeurs de référence précisées dans ce travail seront des repères médicaux spécifiques des femmes enceintes de Kinshasa.

Force et Limite d'étude

La présente étude présente quelques limites contrebalancées par certaines forces. Les limites de la présente étude résident dans le fait qu'elle n'a pas établi les VR de tous les biomarqueurs biochimiques. En plus, elle n'a pas établi les VR en tenant compte des semaines de grossesse. En effet, la stratification en semaine permet de mettre en évidence des variations de concentrations des analytes souvent sous-estimées dans la répartition en trimestre de grossesse d'autant plus que, le seuil de certains paramètres biologiques change dès la première semaine de grossesse pour assurer correctement le développement harmonieux du fœtus et le parcourt normal de la grossesse. Néanmoins, cette étude présente certaines forces. Elle a le mérite d'être la première étude à établir les valeurs de référence (des paramètres biochimiques) des gestantes de Kinshasa/RDC en respectant les recommandations de la CLSI et IFCC. En

effet, elle a sélectionné la population d'étude de manière aléatoire et a stratifié la population d'étude selon les trimestres de grossesse ce qui a permis de réduire au maximum les variations intra et interindividuelles.

Conclusion

La présente étude a établi les valeurs de référence des biomarqueurs biochimiques des femmes enceintes les plus demandés en pratique médicale dans le suivi de la grossesse normale, mais également dans l'évaluation des complications liées à la grossesse. Elle a démontré que les paramètres biochimiques subissent des changements tout au long de la grossesse dont l'interprétation nécessite la connaissance de la physiologie. Les biomarqueurs tels que l'urée, la créatinine, l'acide urique, la GGT, le calcium, le phosphore, le magnésium et l'albumine ont vu leurs teneurs diminués au cours de la grossesse, contrairement aux paramètres du bilan lipidique et les phosphatases alcalines qui ont vu leurs concentrations augmentées. Par contre l'ALAT et l'ASAT sont restés stables. La connaissance des limites de référence, du seuil d'alerte et du seuil de décision des biomarqueurs établis dans la présente étude, permettront d'une manière claire à catégoriser les femmes enceintes à traiter de celles à ne pas traiter ou à établir les diagnostics différentiels de l'anomalie pathologique observée.

Références

1. Assia B. Détermination de quelques paramètres biochimiques chez les femmes enceintes obèses avec ou sans complications et chez leurs nouveau-nés dans la région de Tlemcen ; 2013. Pg 4.
2. Dekkiche K, Smatti K. Etude de quelques paramètres biochimiques chez les femmes enceintes avec hypertension artérielle. 2018.
3. Armessen C, Faure S. La physiologie de la grossesse, actualités pharmaceutiques, 2009. 486:10-11.
4. Gladys B. Connaissance des gestantes sur les mesures d'hygiène pendant la grossesse ; Sciences de la santé. 2009. Congo: UPNde Congo (pg50).
5. Maskaoui H. Modifications physiologiques de l'organisme maternel et variations des paramètres du bilan biochimique pendant la grossesse normale. 2013 ;87(4),5-15
6. Fanta KB. Etude comparative chez la femme enceinte et la femme non enceinte au Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo et au Centre Médical Saint Camille de Ouagadougou, 2015 ;5(6),14-15.
7. Geffré A, Friedrichs H, Concordet D, Trumel C, Braun JP. Reference values: a review. *Vet Clin Pathol*. 2009. 38(3):288-98).
8. Marquet P et al. Ateliers de Giens 2014/Pharmacologie Clinique Recherche translationnelle: médecine personnalisée, médecine de précision, thérapies ciblées. 2015. Marketing ou science ?
9. Sidi MS. Etude de la variation des paramètres biochimiques et hématologiques dans le district de Bamako, 2008. Thèse de Doctorat Pg 34.
10. EMA. Personalised medicine towards the market and patients : the approval process. European Medicines Agency's perspective. 2011. http://ec.europa.eu/research/health/pdf/event06/13052011/marisapapaluca-amati_en.pdf Consulté le 18 décembre 2014.
11. FDA. Personalized medicine. FDA's unique role and responsibilities in personalized/medicine. 2013. <http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/personalizedmedicine/default.htm> Consulté le 18 décembre 2014.
12. Katsnelson AM. Momentum grows to make 'personalized' medicine more 'precise'. 2013. *Nature Med* 19 (3): 249.
13. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 5(6): 2010. 463-6.
14. FDA. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling. Aout 2014 <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> Consulté le 18 décembre 2014.
15. Nganga M. Valeurs de référence de quelques paramètres hématologiques et biochimiques des enfants de 4 à 13 ans à Kinshasa. Mémoire de fin de spécialisation, Université de Kinshasa, 2006. (Mémoire Pg 1).
16. Yesim Ozanda: Référence intervals ; current status, recent developments and future considerations 2015.
17. Onya B. Etude des valeurs de référence de quelques paramètres biologiques chez l'adulte de 40 à 70 ans vivant à Kinshasa. Mémoire de fin de spécialisation, Université de Kinshasa, 2011.
18. Teasdale S, Morton A. Changes in biochemical tests in pregnancy and their clinical significance. 2018 ; 4(56)56-71.
19. Cattozzo G, Calonaci A, Albeni C, et al. Reference values for alanine aminotransferase, alpha-amylase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase and lactate dehydrogenase

- measured according to the IFCC standardization during uncomplicated pregnancy. 2013.
20. Jeon HR, Kim SY, Cho YJ, et al: Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in pregnancy causing maternal death. *2016 Obstet Gynecol Sci* 2016; 59: 148–151.
 21. Sandé J, Coulibaly JL, Njikeutchi f, Bouabre A, Boukary A, Guissou IP. Etablissement des valeurs de référence de 15 constituants biochimiques sanguins chez l'adulte burkinabé à Ouagadougou (Burkina Faso). *Ann. Biol. Clin (Paris)*; 2004. 62 : 229-34.
 22. Malika OT. Paramètres Biochimiques d'intérêt Biomédical : Etude comparative chez la femme enceinte et non enceinte au Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo et au Centre Médical Saint Camille de Ouagadougou, thèse doctorat. 2001,4(1) 3-5.
 23. Larsson A, Palm O, Hansson LO, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. 2008.
 24. Tukey JW. *Exploratory data analysis*. Reading MA : Addison-Wesley, 1977
 25. Dixon WJ. Processing data for outliers. *Biometrics* 1953 ; 9 : 74-89. 17.
 26. Olivier Chazouillères, Yannick B. Foie et Grossesse. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: D84-D91.
 27. Harris E, Boyd JC. On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges. *Clin Chem* 1990 ; 36 : 265-70. 19.
 28. Lathi A. Partitioning biochemical reference data into subgroups: comparison of existing methods. *Clin Chem Lab Med* 2004 ; 42 : 725-33. 20.
 29. Vassault A, Hulin A, Chapuzet E, et al. Vérification/validation des performances des méthodes Document E. *Ann Biol Clin*. 2010 ; 68 : 247- 94. 21.
 30. Klein JD. Adolescent pregnancy: current trends and issues. *Pediatrics*. 2005; 116(1):281–6. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0999>.
 31. Klein JD. Adolescent pregnancy: current trends and issues. *Pediatrics*. 2005; 116(1):281–6. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0999>.
 32. Misganaw GW et al. Prevalence and associated factors of adolescent pregnancy (15–19 years) in East Africa: a multilevel analysis.
 33. Kaphagawani N, Kalipeni E. Sociocultural factors contributing to teenage pregnancy in Zomba district, Malawi. *Glob Public Health*. 2017;12(6):694– 710.
 34. Kassa GM, Arowojolu A, Odukogbe A, Yalew AW. Prevalence and determinants of adolescent pregnancy in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Health*. 2018;15(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0640-2>.
 35. Ahorlu CK, Pfeiffer C, Obrist B. Socio-cultural and economic factors influencing adolescents' resilience against the threat of teenage pregnancy: a cross-sectional survey in Accra, Ghana. *Reprod Health*. 2015;12:117.
 36. Kumi KA, Awusabo AK, Darteh EK. Attitudes of gatekeepers towards adolescent sexual and reproductive health in Ghana. *Afr J Reprod Health*. 2014;18(3):142–53.
 37. Mushwana L, Monareng L, Richter S, Muller H. Factors influencing the adolescent pregnancy rate in the Greater Giyani municipality, Limpopo Province - South Africa. *Int J Afr Nurs Sci*. 2015;2:10–8.
 38. Yidana A, Ziblim SD, Azongo TB, Abass YI. Socio-cultural determinants of contraceptives use among adolescents in northern Ghana. *Public Health Res*. 2015;5(4):83–89.
 39. Adinma JI, Agbai AO, Okeke AO, Okaro JM. Contraception in teenage Nigerian school girls. *Adv Contracept*. 1999;15(4):283–91..
 40. Annu-Rikka S, Rissanen. Maternal complications in twin pregnancies in Finland during 1987–2014: a retrospective study. *American legency journal*, 2020 ;90(6), 56-61
 41. Pons JC. Les complications des grossesses gémeillaires. In Tournaire M, Philippe HS, Mises à jour en gynécologie et obstétrique. Paris . Collège national des gynécologues et obstétriciens français 1996 ;54(44) 21–42.
 42. Conde AA, Belizan JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):342–9.
 43. Kumar M, Huang KY, Othieno C, Wamalwa D, Madeghe B, Osok J, Kahonge SN, Nato J, McKay MM. Adolescent Pregnancy and Challenges in Kenyan Context: Perspectives from Multiple Community Stakeholders. *Glob Soc Welf*. 2018 Mar;5(1):11-27. doi: 10.1007/s40609-017-0102-8. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29744286; PMCID: PMC5937539.
 44. WHO. Global health estimates 2013 summary tables: Dalys, YLLs and YLDs by cause, age and sex by WHO regional group and World Bank income classification, 2000–2012 (provisional

- estimates). Geneva: World Health Organization; 2014.
45. Chen XK et al. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2007;36(2):368–73.
 46. Patton GC, et al. Our future: a lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet*. 2016;387(10036):2423–78.
 47. Kafle PP, et al. Health problems and social consequences in teenage pregnancy in rural Kathmandu Valley. *Nepal Med Coll J*. 2010;12(1):42–4.
 48. Jauniaux E, Ben-Ami I, Maymon R. Do assisted-reproduction twin pregnancies require additional antenatal care? *Reprod BioMed Online*. 2013;26:107–19.
 49. Wado YD, Sully EA, Mumah JN. Pregnancy and early motherhood among adolescents in five east African countries: a multi-level analysis of risk and protective factors. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):59. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2204-z>.
 50. WHO. Adolescent pregnancy Factsheet [Internet]. World Health Organization. 2014 [cited September 2014]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs364/en/>.
 51. Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Zhang J, et al. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multi-country study. *BJOG*. 2014;121(Suppl 1):40–8.
 52. Chandra-Mouli V, Camacho AV, Michaud P-A. WHO guidelines on preventing early pregnancy and poor reproductive outcomes among adolescents in developing countries. *J Adolesc Health*. 2013;52(5):517–22.
 53. Horgan RP, Kenny LC. Management of teenage pregnancy. *Obstet Gynaecol*. 2007;9(3):153–8.
 54. Ministère de la santé et de l'action sociale. La pauvreté 2022. La pauvreté est un facteur qui cause la mortalité maternelle parce que les femmes n'ont pas accès financièrement aux services de santé mais aussi l'ignorance. Disponible sur <https://www.sante.gouv.sn>
 55. Geffré A. Nouvelles approches de la production d'intervalles de référence de populations [Thèse]. Université de Toulouse ; 01 Juil 2011.
 56. Ior M et al. *Clinical and vaccine immunology*, 2010
 57. International Organization for Standardization (ISO). *Medical Laboratories – Particular Requirements for Quality and Competence*. ISO 15189. Geneva: ISO; 2012.
 58. Motosko CC, Bieber AK, Pomeranz MK, Stein JA, Martires KJ. Physiologic changes of pregnancy: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol*. 2017 ; 3(4):219-224.
 59. Abbassi GM, Greer LG, Cunningham FG. *Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians*. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1326–1331.
 60. Kenneth A. Sikaris *Physiology and its Importance for Reference Intervals ;* .2014.
 61. Tran H. *Biochemical tests in pregnancy*. *Aust Prescr* 2005; 28: 98–101.
 62. Larsson A, Palm M, Hansson LO, et al. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG* 2008; 115: 874–881.
 63. Ramsay M. Normal values In: David K, James PJS, Carl PW, et al. (eds) *High risk pregnancy: management options*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2011, pp.1385–1408.
 64. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med*. 2014 Feb;44(2):211-21.
 65. Motosko CC, Bieber AK, Pomeranz MK, Stein JA, Martires KJ. Physiologic changes of pregnancy: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Oct 21;3(4):219-224.
 66. Tint GS, Elias ER et al. Detective cholesterol biosynthesis associated with the smithleml-Opitz Syndrom, *N.Engl.J.Med*.330 (1994)107-113.
 67. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG and Cunningham FG. *Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians*. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1326–1331.
 68. Henny J. Etablissement et validation des intervalles de référence au laboratoire de biologie médicale. *Annales de biologie clinique*. Vandoeuvre-lès-Nancy ; 2011. 229-37.
 69. Henny J, Petit Clerck C., Fuentes-AX, Hyltoft P Petersen, Queraltó JM, Schiele F, Siest G. Réviser le concept de valeurs de référence : une nécessité. *Ann. Biol. Clin*. Volume 59, numéro 4, 383-92. Juillet - Août 2001

70. Ceriotti F, Henny J. Are my laboratory results normal? Considerations to be made concerning reference intervals and decision limits. *eJ IFCC* 2008 ; 19
71. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline – Third Edition. CLSI Document C28-A3. Wayne, PA, USA: CLSI; 2008
72. Andrea Padoan : Laboratory tests to monitoring physiological pregnancy(2020).
73. Morton A. Hypomagnesaemia and pregnancy, 2018
74. Longo-Mbenza B, Tshimanga KB, Buassa-bu-Tsumbu B, Kabangu MJ. Diets rich in vegetables and physical activity are associated with a decreased risk of pregnancy induced hypertension among rural women from Kimpese, DR Congo. *Niger J Med* 2008 88(17) ; 265-269.
75. Palma RI, Vais A, Nelson PC, Banerjee A. Renal disease and hypertension in pregnancy. *Clin Med (Lond)*. 2013 Feb;13(1):57-62. doi: 10.7861/clinmedicine.13-1-57. PMID: 23472497; PMCID: PMC5873710.
76. Jungers P. Néphropathie et grossesse. *AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine* 2004(5)5-0590 (2004).
77. Setareh A, Mitra M.G, Sedigheh B, Shoaleh S, Vahid Y, Siroos S. Maternal plasma lipid concentrations in first trimester of pregnancy and risk of severe pre-eclampsia. *Pak J Med Sci* 2009;25(4):563-7.
78. Jeon HR, Kim SY, Cho YJ, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in pregnancy causing maternal death. *Obstet Gynecol Sci* 2016; 59: 148-151.
79. Glueck CJ, Christopher C, Mishkel MA, et al. Pancreatitis, familial hypertriglyceridemia, and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 755-761.
80. Kovanen PT, Brown MS, Goldstein JL. Increased binding of low density lipoprotein to liver membranes from rats treated with 17 alpha ethinyl estradiol. *J Biol Chem* 1979; 252:11367.
81. Osol G, Ko NL, Mandalà M. Plasticity of the Maternal Vasculature During Pregnancy. *Annu Rev Physiol*. 2019 Feb 10;81:89-111. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114435. PMID: 30742784; PMCID: PMC6571171.
82. Pusukuru R, Shenoi AS, Kyada PK, Ghodke B, Mehta V, Bhuta K, Bhatia A. Evaluation of Lipid Profile in Second and Third Trimester of Pregnancy. *J Clin Diagn Res*. 2016 Mar;10(3):QC12-6.
83. Tal R, Taylor HS. Endocrinology of Pregnancy. [Updated 2021 Mar 18]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000
84. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2000; 356(9237):1260-5. 27. Paradisi G, Biaggi A, Ferrazzani S, Carolis S.D, Caruso A. Abnormal Carbohydrate Metabolism During Pregnancy: Association with endothelial dysfunction. *Diabetes Care* 2002 Mar; 25(3): 560-564.
85. Eke AC. An update on the physiologic changes during pregnancy and their impact on drug pharmacokinetics and pharmacogenomics. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. (2021) 8;33(5):581-598. doi: 10.1515/jbcpp-2021-0312. PMID: 34881531; PMCID: PMC9174343.
86. Ekinci E, Lu ZX, Sikaris KA, Atanasovski D, Bittar I, Lam Q, et al. Alkaline phosphatase reference intervals in pregnancy. *Clin Biochem Rev* 2012;33:S23. 80. Kristensen K, Larsson I, Hansson SR. Increased cystatin C expression in the pre-eclamptic placenta. *Mol Hum Reprod* 2007;13:189-95.
87. Olivier C, Yannick B. Foie et Grossesse. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: D84-D91.
88. Fenuku RI, Foli AK. Serum alkaline phosphatase activity during pregnancy and the post-partum period in Ghanaian women. *Trop Geogr Med*. 1975 Dec;27(4):371-4. PMID: 1216317.
89. Myriam G. La cystatine C: un nouveau marqueur de la fonction rénale ?. *Sciences pharmaceutiques*. 2001. fahal-01731739f.
90. Delluc , Costedoat-NC, Saadoun D, Vauthier-DB, Wechsler B, Piette JC. Elevation of alkaline phosphatase in a pregnant patient with antiphospholipid syndrome: HELLP syndrome or not?, *Rheumatology*, 2018 ; 47(4),554-555.
91. Mahadevan S, Kumaravel V, Bharath R. Calcium and bone disorders in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 May;16(3):358-63. doi: 10.4103/2230-8210.95665. PMID: 22629499; PMCID: PMC3354840.
92. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Apr;10(2):110-7. doi: 10.1007/s11926-008-0020-y. PMID: 18460265; PMCID: PMC2669834.

93. Almaghamsi A, Almalki MH, Buhary BM. Hypocalcemia in Pregnancy: A Clinical Review Update. *Oman Med J.* 2018 Nov;33(6):453-462.
94. Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 3;2014(4):CD000937.
95. Risenga, PR, Mboweni SH. Adolescent Girls' Experiences Regarding Teenage Pregnancy in the Rural Villages of Limpopo Province, South Africa. *Adolescents* 2023, 3, 60-71. <https://doi.org/10.3390/adolescents3010004> 148.
96. Chandra A, Martino SC, Collins RL, Elliott MN, Berry SH, Kanouse DE. Does watching sex on television predict teen pregnancy? Findings from a national longitudinal survey of youth. *Pediatrics*, 2008, (82)122, 1047-1054.
-