



HAL
open science

Relation entre l'uromoduline urinaire et la fonction rénale, y compris le taux d'acide urique sérique, dans l'étude de population CoLaus (Cohorte Lausannoise)

Wilfrid Kouokam Lowe

► **To cite this version:**

Wilfrid Kouokam Lowe. Relation entre l'uromoduline urinaire et la fonction rénale, y compris le taux d'acide urique sérique, dans l'étude de population CoLaus (Cohorte Lausannoise). *Méthodologie [stat.ME]*. 2012. dumas-00728927

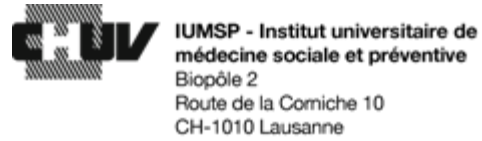
HAL Id: dumas-00728927

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00728927v1>

Submitted on 7 Sep 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Relation entre l'uromoduline urinaire et la fonction rénale, y compris le taux d'acide urique sérique, dans l'étude de population CoLaus (Cohorte Lausannoise)

Auteur : Wilfrid KOUOKAM LOWE

Rapport de stage : 1^{ère} année de Master de Mathématiques
et Applications spécialité Statistique.
Université de Strasbourg

Stage effectué du 1^{er} Mai au 24 Août 2012.

Maitre de stage
Murielle BOCHUD

Responsable du Master
Armelle GUILLOU

Organisme d'accueil
Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive
Biopôle 2-Route de la Corniche 10
1010 Lausanne, Suisse
www.iumsp.ch

Remerciements

Ce rapport est l'occasion d'exprimer mes remerciements à tous ceux qui m'ont accueilli, conseillé et écouté. J'adresse mes sincères gratitude à toutes ces personnes qui ont contribué au bon déroulement de mon stage à l'IUMSP (Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive) de Lausanne en Suisse :

Au Professeur Fred PACCAUD, directeur de l'IUMSP pour m'avoir accueilli au sein de son équipe.

Au Professeur Bernard BURNAND, directeur adjoint de l'IUMSP pour m'avoir aidé à obtenir ce stage.

A ma Responsable de stage Professeur Murielle BOCHUD, pour le bon déroulement de mon projet et son attention. Je tiens également à la remercier chaleureusement pour tout ce qu'elle m'a appris notamment en génétique, et pour m'avoir initié au vocabulaire médical.

A Philippe VUISTINER et Mena JACQUIER pour leur intérêt apporté à mon travail et leur accueil dès mon arrivée à l'IUMSP.

A Arnaud CHIOLERO pour sa disponibilité, son soutien et son aide pour l'obtention de mon prochain stage.

A Ludovic TRINQUART et Pedro MARQUES-VIDAL pour leurs conseils concernant la rédaction de mon rapport de stage.

A mes collègues Tanica LYNGDOH, Helena MARTI SOLER, David KRAUS et Marine SCHALK pour leur disponibilité, leur bonne humeur et tous les échanges enrichissants que nous avons pu entretenir.

A ma tante Cécile WAFFO, mon frère Guy KOUOKAM et mes amis Ligia CAKANYA, Ghislain TAMNWO, Alexis FOTSOH, Vanessa NANFAH et Lydie DJOKO pour leur disponibilité, leur soutien et leurs encouragements.

Enfin, ces remerciements vont également à toutes les personnes qui de près ou de loin m'ont permis de faire de ce stage une réussite.

Sommaire

1	Introduction	3
1.1	Présentation de l'organisme d'accueil.....	3
1.2	Contexte et objectifs.....	3
2	Méthodes et démarches	4
2.1	Présentation de l'étude CoLaus et sélection des participants.....	4
2.1.1	Processus de recrutement et taille de l'échantillon.....	4
2.1.2	Critère d'inclusion.....	5
2.1.3	Processus d'évaluation.....	5
2.2	Variables d'intérêt.....	6
2.2.1	Données cliniques.....	6
2.2.2	Données biologiques.....	6
2.2.3	Définition de l'IRC.....	7
2.2.4	Définition de l'acide urique sérique.....	7
2.3	Méthodes statistiques.....	8
2.3.1	Lien entre la fonction rénale et l'uromoduline urinaire.....	8
2.3.2	Lien entre l'acide urique sérique et l'uromoduline urinaire.....	9
2.3.3	Vérification des conditions d'application des modèles.....	10
2.3.4	Autres tâches effectuées.....	12
3	Résultats	12
3.1	Participants.....	12
3.2	Analyse descriptive.....	12
3.2.1	Caractéristiques sur l'âge et le sexe.....	12
3.2.2	Caractéristiques socio-économiques des participants à l'étude.....	13
3.2.3	Caractéristiques cliniques des participants à l'étude.....	14
3.3	Principaux résultats.....	15
3.3.1	Lien entre la fonction rénale et l'uromoduline urinaire.....	15
3.3.2	Lien entre l'acide urique sérique et l'uromoduline urinaire.....	17
4	Discussion	22
4.1	Résultats clés.....	22
4.2	Limites de notre étude.....	22

1 Introduction

1.1 Présentation de l'organisme d'accueil.

L'IUMSP (Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive) est l'un des départements universitaires de médecine et santé communautaires du CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois). La médecine sociale et préventive est une branche de la médecine qui vise à maintenir et à améliorer la santé de la population. Elle crée, développe et utilise les connaissances et les techniques nécessaires à l'installation et à la gestion des interventions thérapeutiques ou préventives adaptés aux besoins de santé de la population. L'IUMSP fait partie de la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne, et collabore avec le Service de la santé publique des cantons de Vaud, du Valais et du Jura, avec d'autres institutions universitaires en Suisse et à l'étranger ainsi qu'avec l'OMS. L'IUMSP compte six unités de recherche : l'UEPP (Unité d'Evaluation de Programmes de Prévention), l'UES (Unité d'Evaluation des Soins), l'US (Unité de Statistique), l'USS (Unité des Services de Santé), l'UEC/RVT (Unité d'Epidémiologie du Cancer et Registre Vaudois des Tumeurs) et l'UPC (Unité de Prévention Communautaire), service dans lequel j'ai effectué mon stage. Au sein de l'IUMSP se trouvent aussi le CEPIC (Centre d'Epidémiologie Clinique) et le GRSA (Groupe de recherche sur la Santé des Adolescents).

1.2 Contexte et objectifs.

L'Uromoduline urinaire est la protéine la plus abondante excrétée dans l'urine dans des conditions physiologiques. Elle est exclusivement produite dans le rein et sécrétée dans l'urine par l'intermédiaire d'un clivage protéolytique. Sa fonction biologique n'est pas encore complètement comprise.

L'Uromoduline a été liée à l'immunité innée du rein. De récentes études génétiques suggèrent un rôle de l'uromoduline dans certaines maladies rénales rares (maladies monogéniques) ainsi que dans la maladie rénale chronique, qui atteint environ 1 adulte sur 10 dans la population générale (maladie polygénique). La maladie rénale chronique est définie comme étant une baisse durable (au moins 3 mois), et habituellement non-réversible, de la fonction des reins. Certaines de ces mutations codent pour des substitutions d'acides aminés qui modifient la fonction de la protéine uromoduline (mutations fonctionnelles).

Il a été montré que certains polymorphismes génétiques simple (en anglais, «single nucleotide polymorphisms») et fréquents (i.e. >5%) dans la région du gène de l'uromoduline sont associés à la maladie rénale chronique et à une réduction du taux de filtration glomérulaire (ce taux permet de mesurer la capacité de filtration du rein et donc est un indicateur de la fonction des reins). Ces polymorphismes affectent la concentration de l'uromoduline dans l'urine. Récemment, les études d'association sur l'ensemble du génome humain ont identifié le gène de l'uromoduline comme étant un facteur de risque pour la maladie rénale chronique et l'hypertension artérielle (i.e. pression artérielle élevée de façon permanente), et ont suggéré que le niveau d'uromoduline dans l'urine pourrait

représenter un biomarqueur utile pour le développement de la maladie rénale chronique et de l'hypertension artérielle.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est en augmentation dans le monde entier, et la maladie rénale en phase terminale devrait augmenter de 44% en 2015. Les IRC représentent un important problème de santé publique en raison d'une association avec une morbidité et une mortalité plus élevée, principalement attribuable à l'augmentation du risque cardiovasculaire.

L'IRC reste asymptomatique pendant plusieurs années, de la même façon que ce qui est observé pour le diabète ou l'hypertension artérielle. Une déclaration de la Fondation National Suisse du Rein soutient la détection rapide de l'IRC chez les personnes asymptomatiques à risque accru. Il a été prouvé que le dépistage de l'IRC est efficace chez les diabétiques et les patients hypertendus ou dans la population âgée de plus de 50 ans. L'identification de l'IRC a été facilitée par la mise en œuvre de nouvelles équations pour estimer le taux de filtration glomérulaire. L'équation simplifiée MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) est la plus couramment utilisée en pratique clinique. Cependant, elle a été développée chez les personnes non diabétiques atteintes d'insuffisance rénale chronique (âgée en moyenne de 51 ans) et n'a pas été validée pour eGFR (taux de filtration glomérulaire estimé) $>60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Une équation alternative (CKD-EPI) a été développée et validée afin de réduire le taux de faux diagnostic positif de l'IRC en phase 3. Le CKD-EPI s'est avéré être plus précis que le MDRD pour estimer l'eGFR chez les patients ayant une fonction rénale normale et à prédire la maladie rénale en phase terminale, les maladies cardiovasculaires et toutes causes de mortalité.

Notre étude a deux objectifs : premièrement, d'explorer le lien qui existe entre la fonction rénale et l'uromoduline urinaire; deuxièmement de voir si l'acide urique sérique est associé à l'uromoduline urinaire.

2 Méthodes et démarches

2.1 Présentation de l'étude CoLaus et sélection des participants.

Les données sur lesquelles nous avons travaillé sont issues de l'étude CoLaus (Cohorte Lausannoise), lancée par le CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) en 2003. Elle visait notamment à évaluer la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire au sein de la population Lausannoise, mais surtout à faire progresser les connaissances sur les déterminants génétiques et environnementaux.

2.1.1 Processus de recrutement et taille de l'échantillon.

L'étude a été approuvée par le Comité Institutionnel d'Ethique de l'Université de Lausanne. Le recrutement a eu lieu à Lausanne en Suisse, une ville de 117 161 habitants dont 79 420 sont de

nationalité suisse. La liste complète des habitants de la ville de Lausanne âgés de 35 à 75 ans (n=56694 en 2003), a été fourni par le registre de la population et a été utilisée pour sélectionner les participants de l'étude. Toutes les personnes vivant dans la ville de Lausanne en 2003 pour plus de 90 jours ont leur nom dans ce registre. Le registre contient des informations sur l'âge et le sexe mais aucune information concernant l'origine ethnique ou le pays d'origine des personnes. Un échantillon, représentant 35% de la population de départ, a été sélectionné de manière aléatoire, et sans stratification.

Les sujets qui se sont portés volontaires ont été contactés par téléphone dans les 14 jours par l'un des membres du personnel. La collecte des données s'est déroulée entre Juin 2003 et Mai 2006. Les participants ont tout d'abord rempli eux-mêmes un premier questionnaire, envoyé avant l'entretien, et concernant des informations telles que les données socio-économiques, la situation familiale, et plusieurs indicateurs du style de vie (consommation d'alcool, de tabac, activité physique...). Un second questionnaire, administré en face à face par un enquêteur, concernait l'historique personnel et familial relative aux maladies cardiovasculaires et à leurs facteurs de risques. Plusieurs mesures cliniques ont ensuite été effectuées : mesure du poids, de la taille, pression sanguine, tour de taille et de hanche, masse grasse et masse maigre par bio-impédance électrique. Des échantillons sanguins ont été prélevés à jeun pour analyses chimiques, la plupart ayant été effectuées au laboratoire central du CHUV.

2.1.2 Critère d'inclusion.

Les critères d'inclusion suivants ont été appliqués :

- a) Consentement écrit ;
- b) Etre âgé de 35 à 75 ans ;
- c) Caucasien ; l'origine caucasienne a été défini comme ayant deux parents et grands-parents nés dans un pays d'une liste restreinte (certains pays européens). Pas d'autres critères d'exclusion ont été appliqués. Cette condition était nécessaire pour la partie génétique du projet.

2.1.3 Processus d'évaluation.

Les participants ont été invités à assister au Service des consultations externes du CHUV dans la matinée après une nuit de jeûne. Ils ont eu le droit de prendre leurs médicaments comme d'habitude. Les données ont été recueillies par les enquêteurs formés sur le terrain. Le consentement éclairé a été obtenu des participants à leur arrivée à la clinique d'étude. Le premier questionnaire expédié par la Poste avec la lettre du rendez-vous, et complété par le participant avant la visite du matin, a été alors rapidement passé en revue et un deuxième questionnaire a été appliqué avant les mesures cliniques et la collecte de sang.

2.2 Variables d'intérêt.

2.2.1 Données cliniques.

Le poids et la taille ont été mesurés chez les participants lorsqu'ils étaient debout, portant des vêtements légers et sans chaussures. Le poids a été mesuré en kilogrammes à 0.1 kg près, en utilisant un appareil qui a été étalonné régulièrement. La taille a été mesurée à 5 mm près. L'indice de masse corporelle (IMC) a été défini comme le rapport du poids sur le carré de la taille. L'obésité a été défini comme $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ et le surpoids comme $25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$.

La pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été mesurées trois fois sur le bras gauche, avec une manchette de taille adaptée à la circonférence du bras, après au moins 10 min de repos en position assise. La moyenne des deux dernières mesures a été utilisée pour les analyses. L'hypertension a été définie comme une pression artérielle systolique élevée, $PAS \geq 140 \text{ mm Hg}$ et/ou comme une pression artérielle diastolique élevée, $PAD \geq 90 \text{ mm Hg}$ durant la visite et/ou présence de traitement hypertenseur et a été considérée comme connue si le sujet était au courant de cette condition.

De plus, les tours de taille et de hanche ont été mesurés comme recommandé et la masse a été évaluée par bio-impédance électrique à l'aide de l'appareil Bodystat 1500.

2.2.2 Données biologiques.

Les échantillons de sang ont été recueillis après une nuit de jeûne, et la majorité des dosages cliniques ont été réalisés par le laboratoire clinique du CHUV sur des échantillons de sang frais.

Le cholestérol-LDL a été calculé avec la formule de Friedewald (cholestérol-LDL = cholestérol total – cholestérol-HDL – triglycérides/5) seulement si les triglycérides $< 4.6 \text{ mmol/L}$. Le niveau de cholestérol-HDL bas a été défini comme $< 1.0 \text{ mmol/L}$; et le niveau élevé comme $\geq 1.6 \text{ mmol/L}$; le niveau de cholestérol-LDL élevé a été défini comme $\geq 4.1 \text{ mmol/L}$ et le niveau de triglycérides élevé comme $\geq 2.2 \text{ mmol/L}$.

Le diabète a été défini comme une glycémie à jeun $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ et/ou présence d'un hypoglycémiant oral ou d'un traitement à l'insuline. Le diabète a été considéré comme connu si le sujet était au courant de cette condition.

Un échantillon d'urine a été collecté pour évaluer la créatinine et l'albumine, et le rapport albumine/créatinine a été calculé. La microalbuminurie a été définie comme une valeur du rapport albumine/créatinine supérieur à 30 mg/g .

La mesure du niveau d'uromoduline a été effectuée par un appareil appelé in-house ELISA. Une courbe standard a été faite pour chaque plaque. Les valeurs de densité optique (DO) des échantillons doivent être incluses dans la courbe standard. Si les valeurs de DO sont faibles ou élevées, l'échantillon est exécuté à nouveau en utilisant des dilutions différentes. Chaque échantillon est mesuré en utilisant trois dilutions différentes. Pour valider une mesure, deux des trois dilutions au moins, doivent avoir

approximativement la même dilution. La moyenne de ces deux valeurs est utilisée. Dans chaque plaque, deux contrôles standards sont ainsi mesurés. L'échantillon a été mesuré une fois en utilisant la dilution normale de départ. Pour le patient numéro 2565, les valeurs de DO étaient plus élevées que le niveau de la courbe standard donc, les mesures ont été refaites en utilisant une autre dilution de départ. Les valeurs de DO étaient incluses dans la courbe standard et deux valeurs étaient très proches l'une de l'autre et donnaient une moyenne de 242.97µg/mL.

2.2.3 Définition de l'IRC.

Le taux de filtration glomérulaire (GFR) a été estimé en utilisant les équations simplifiées du MDRD et du CKD-EPI. Etant donné que l'équation CKD-EPI prédit le risque avec plus de précision que l'équation MDRD, le CKD-EPI a été considéré comme l'étalon or dans cette étude. L'équation simplifiée du MDRD a été calculé comme suit : $GFR (mL/min/1.73m^2) = 186 \times (SCr)^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742$ si sexe féminin), où SCr est la concentration de la créatinine en mg/dL et l'âge est en années. L'équation du CKD-EPI a été calculé comme suit : $GFR (mL/min/1.73m^2) = 141 \times \min(SCr/k, 1)^\alpha \times \max(SCr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times (1.018$ si sexe féminin) où SCr est la concentration de la créatinine en mg/dL et l'âge est en années. Les valeurs de α et k sont respectivement -0.411 et 0.9 pour les hommes et -0.329 et 0.7 pour les femmes. L'albuminurie a été définie comme présente chaque fois que le rapport albumine/créatinine (RAC) était au dessus de 30mg/g y compris à la fois la micro-albuminurie (RAC 30-299 mg/g) et la macro-albuminurie (RAC \geq 300mg/g). L'IRC a été défini comme un eGFR < 60 mL/min/1.73m² ou présence de micro-albuminurie (MAU).

2.2.4 Définition de l'acide urique sérique.

L'acide urique sérique est le produit final du métabolisme des purines (substance azotée hétérocyclique) chez l'homme. Il a été mesuré en utilisant la méthode uricase-PAP (peroxidase-antiperoxidase). Les êtres humains sont prédisposés à des niveaux élevés d'acide urique parce qu'ils ne possèdent pas d'activité uricase hépatique (enzyme qui décompose l'acide urique) en raison d'une mutation au niveau du gène qui code pour l'uricase et qui rend ce gène silencieux. L'acide urique est connu pour avoir à la fois les effets anti-oxydants et pro-oxydants. L'acide urique est principalement excrété par les reins impliquant quatre étapes de filtration glomérulaire. L'hyperuricémie (augmentation du taux d'acide urique dans le sang) est une conséquence d'un déséquilibre entre surproduction et diminution de l'excrétion urinaire d'acide urique.

Il existe des maladies monogéniques rares avec des mutations au niveau du gène de l'uromoduline (UMOD). Ces maladies s'accompagnent d'une atteinte de la fonction des reins ainsi que d'une hyperuricémie. A ce jour, aucune étude ayant exploré la relation entre l'uromoduline urinaire et l'acide urique sérique n'a été publiée.

2.3 Méthodes statistiques.

2.3.1 Lien entre la fonction rénale et l'uromoduline urinaire.

Nous avons exploré l'association du log-transformé de l'uromoduline (variable indépendante) avec la fonction rénale (variable dépendante) en utilisant des modèles de régression linéaire. Nous avons commencé, dans le premier modèle, par une analyse univariée puis nous avons ajusté avec l'âge et le sexe dans le second modèle, puis l'âge, le sexe et l'IMC dans le troisième modèle. Nous avons effectué une analyse ajustée dans laquelle l'âge, le sexe, l'IMC, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, le taux de cholestérol, l'acide urique, la triglycéride, les traitements par bêta-bloquant, par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, par diurétique, par anticalciques ou par antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, les traitements hypolipémiants, le taux de diabète, l'insuline, le taux de cholestérol-HDL, la créatinine urinaire, la glycémie à jeûn et l'hypertension artérielle ont été inclus comme covariables dans le modèle.

$$\text{Modèle 1 : } Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \varepsilon$$

$$\text{Modèle 2 : } Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \varepsilon$$

$$\text{Modèle 3 : } Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \varepsilon$$

$$\text{Modèle 4 : } Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \sum_{i=5}^{21} \beta_i X_i + \varepsilon$$

où X_1 représente le log-transformé de l'uromoduline (variable lumodgml)

X_2 représente l'âge en années

X_3 représente le sexe (0 pour les hommes et 1 pour les femmes)

X_4 représente l'IMC en kg/m^2

et pour $i = 5, \dots, 21$, X_i représente respectivement la consommation de tabac, la consommation d'alcool, le taux de cholestérol, l'acide urique, la triglycéride, les traitements par bêta-bloquant, par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, par diurétique, par anticalciques ou par antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, les traitements hypolipémiants, le taux de diabète, l'insuline, le taux de cholestérol HDL, la créatinine urinaire, la glycémie à jeûn et l'hypertension artérielle. Les β_i sont les estimateurs des paramètres du modèle. Les variables quantitatives ont été représentées sous forme de moyenne \pm l'erreur standard et les variables qualitatives sous forme de pourcentage du nombre de participants. Nous avons comparé les variables qualitatives et quantitatives chez les femmes et les hommes en utilisant les tests de Student et du Chi carré.

Pour évaluer si la relation était modifiée par l'acide urique, nous avons inclus dans nos modèles un paramètre d'interaction entre l'acide urique et le log-transformé de l'uromoduline.

$$\text{Modèle 1 : } Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_8 X_8 + \tau(X_1 * X_8) + \varepsilon$$

$$\text{Modèle 2 : } Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \tau(X_1 * X_8) + \varepsilon$$

$$\text{Modèle 3 : } Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \tau(X_1 * X_8) + \varepsilon$$

$$\text{Modèle 4 : } Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \sum_{i=5}^{21} \beta_i X_i + \tau(X_1 * X_8) + \varepsilon$$

Ici, $X_1 * X_8$ représente l'interaction entre l'acide urique et le log-transformé de l'uromoduline et τ représente l'estimateur de cet interaction. Nous avons aussi effectué une analyse stratifiée par l'acide urique. Pour éviter une disparité significative dans nos deux sous-groupes, nous avons utilisé deux niveaux de coupure à savoir la médiane des femmes qui était de 262.5 et celle des hommes qui était de 355. Les niveaux d'acide urique sérique sont beaucoup plus bas chez les femmes que chez les hommes.

2.3.2 Lien entre l'acide urique sérique et l'uromoduline urinaire.

Nous avons utilisé des modèles de régression linéaire pour analyser l'association entre le log-transformé de l'uromoduline (variable indépendante) et l'acide urique (variable dépendante). Nous avons systématiquement exploré les interactions entre le sexe et le log-transformé de l'uromoduline et entre la fonction rénale et le log-transformé de l'uromoduline. Nous avons aussi effectué des analyses stratifiées. Nous avons d'abord stratifié par la fonction rénale, ensuite par le sexe et enfin par le sexe et la fonction rénale. Lors de la stratification par la fonction rénale, pour éviter une disparité significative dans nos groupes, nous avons utilisé deux niveaux de coupure à savoir la médiane des femmes qui était de 83.83 et celle des hommes qui était de 88.65. Comme dans l'étude précédente, nous avons effectué quatre modèles de régression. Dans le modèle non ajusté, les deux variables explicatives sont le log-transformé de l'uromoduline et la créatinine urinaire.

$$\text{Modèle 1 : } Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \varepsilon$$

$$\text{Modèle 2 : } Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \varepsilon$$

$$\text{Modèle 3 : } Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \varepsilon$$

$$\text{Modèle 4 : } Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_6 X_6 + \sum_{i=6}^{21} \beta_i X_i + \varepsilon$$

où X_1 représente le log-transformé de l'uromoduline (variable lumodgml)

X_2 représente la créatinine urinaire (variable cruri)

X_3 représente l'âge en années

X_3 représente le sexe (0 pour les hommes et 1 pour les femmes)

X_4 représente l'IMC en kg/m^2

et pour $i = 6, \dots, 21$, X_i représente respectivement la consommation de tabac, la consommation d'alcool, le taux de cholestérol, l'acide urique, les triglycérides, les traitement par bêta-bloquant, par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, par diurétique, par anticalciques ou par antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, les traitements hypolipémiants, le taux de diabète,

l'insuline, le taux de cholestérol HDL, la glycémie à jeûn et l'hypertension artérielle. Les β_i sont les estimateurs des paramètres du modèle. Comme dans l'étude précédente, les variables quantitatives ont été représentées sous forme de moyenne \pm l'erreur standard et les variables qualitatives sous forme de pourcentage du nombre de participants.

2.3.3 Vérification des conditions d'application des modèles.

Dans ce paragraphe, nous allons vérifier les hypothèses de nos modèles à savoir l'indépendance, la normalité et l'homoscédasticité des résidus. Dans toutes nos analyses, nous avons décidé de travailler avec le log-transformé de l'uromoduline plutôt qu'avec l'uromoduline non-transformée parce que la relation fonctionnelle pouvait être considérée comme linéaire entre le log-transformé de l'uromoduline et notre variable réponse.

Il n'existe pas, dans un contexte général, de test statistique simple permettant de vérifier l'indépendance des erreurs mais on peut supposer valide cette hypothèse compte tenu du protocole expérimental qui a été suivi. Chaque sujet a été sélectionné au hasard dans la population générale adulte et chaque sujet ne participe qu'une fois à l'étude.

Pour vérifier la normalité des résidus, nous faisons le test de Shapiro-Wilk dont le protocole est le suivant :

Hypothèses du test :

H_0 : {les variables d'erreur ε suivent une loi normale}

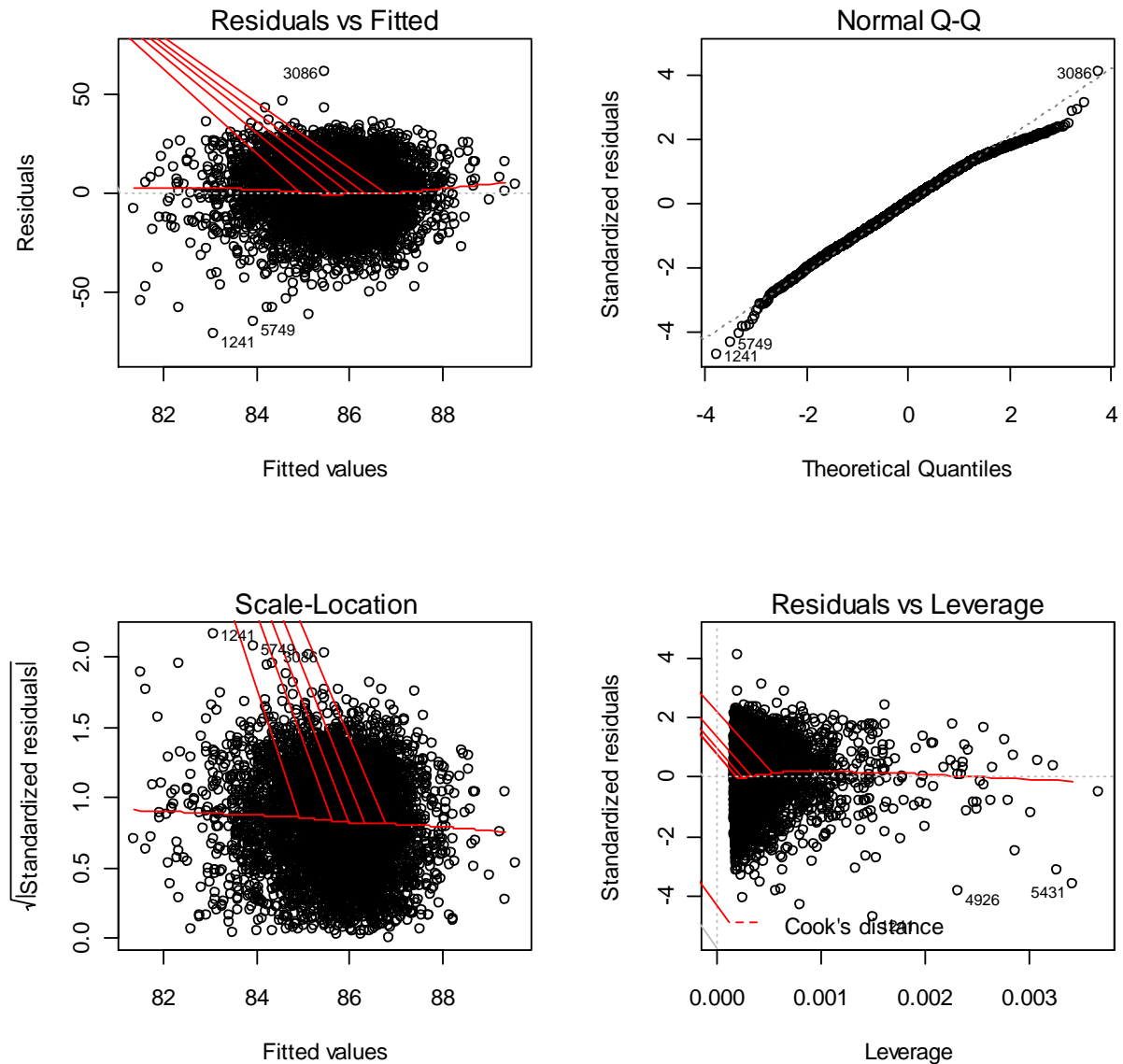
contre H_1 : {les variables d'erreur ε ne suivent pas une loi normale}.

Le logiciel R n'effectue pas le test car ce test n'est valable que pour les échantillons dont la taille est comprise entre 5 et 5000. Et nous avons un échantillon de 6188 sujets. Bien que non recommandé et moins puissant, nous avons effectué le test de normalité de Lilliefors. L'hypothèse nulle est la normalité des résidus. Pour tous nos modèles, ce test nous donne une P-value < 0.001. Le test est significatif, nous décidons de rejeter l'hypothèse nulle, c'est-à-dire que l'hypothèse de normalité des résidus n'est pas vérifiée. Le risque associé à cette décision est un risque de première espèce qui vaut 5%. Dans chacun de nos modèles, le tracé du « QQ-Plot » permet d'illustrer graphiquement que la distribution des résidus est plus étalée aux extrémités qu'une distribution normale. La courbe des résidus adopte la forme d'un « S » très allongé et met ainsi en évidence la non-normalité des résidus.

On peut tester l'homogénéité des variances par le test de Bartlett. Il est impossible d'effectuer un tel test avec notre jeu de données. Nous avons effectué le test de Fligner-Killeen qui est un test non-paramétrique de comparaison de plusieurs variances. L'hypothèse nulle est l'égalité de toutes les variances. Pour tous nos modèles, ce test nous donne une P-value < 0.001. Le test est significatif, nous décidons de rejeter l'hypothèse nulle, c'est-à-dire que l'hypothèse d'homogénéité des variances n'est pas vérifiée. Le risque associé à cette décision est un risque de première espèce qui vaut 5%. Un diagnostic graphique pour chacun de nos modèles peut être obtenu par la fonction plot du logiciel R.

Pour le modèle non ajusté de la régression linéaire dans l'étude de la relation entre le log-transformé de l'uromoduline et la fonction rénale, cette fonction produit quatre graphiques que nous pouvons voir sur la Figure 1. Nous avons ainsi le graphique des résidus en fonction des valeurs prédites, le graphique Q-Q plot des résidus, le graphique des écart-types des résidus standardisés en fonction des valeurs prédites et le graphique des écart-types des résidus standardisés en fonction de « l'effet de levier » de chaque point.

Figure 1: Diagnostique graphique du modèle non ajusté entre la fonction rénale et le log-transformé de l'uromoduline.



Nous avons effectué un diagnostic pour nos modèles et nous avons détecté des points atypiques. Lorsqu'on exclue ces valeurs de nos modèles, la normalité et l'homoscédasticité ne sont toujours pas vérifiées. Nous avons donc décidé d'effectuer la régression quantile, car elle ne nécessite

pas toutes les conditions que nécessite la régression linéaire . En effectuant la régression quantile, nous obtenons des résultats semblables (cf. Tableau 9) à ceux obtenus avec la régression linéaire.

2.3.4 Autres tâches effectuées.

Durant la période de stage, nous avons aussi exploré le lien entre l'acide urique sérique et la racine carrée du rapport de l'uromoduline par la créatine urinaire. Comme dans les analyses précédentes, nous avons utilisé des modèles de régression linéaire ajustés et non ajustés. Nous avons inclus les interactions avec le sexe et avec la fonction rénale. Nous avons aussi effectué des analyses stratifiées. Nous avons d'abord stratifié par la fonction rénale, ensuite par le sexe et enfin par le sexe et la fonction rénale. Nous obtenons des résultats semblables à ceux obtenus dans l'étude de la relation entre l'acide urique sérique et l'uromoduline.

Nous avons aussi étudié la relation entre la pression artérielle et l'uromoduline. Dans notre jeu de données, nous avons trois variables pour la pression artérielle. Les pressions artérielles systolique et diastolique étaient des variables continues. Nous avons aussi une variable dichotomique pour la pression artérielle. Nous avons effectué la régression linéaire pour les variables continues et la régression logistique pour la variable dichotomique. Nous avons inclus l'interaction avec l'acide urique sérique et ensuite nous avons stratifié par l'acide urique sérique.

3 Résultats

3.1 Participants.

Un total de 8 121 personnes se sont portées volontaires pour participer à l'étude. Parmi ces personnes, les 6 738 premiers ont été invités à terminer l'examen à la clinique. 594 participants (8.1 %) n'étaient pas d'origine caucasienne et ont été exclus de l'étude CoLaus. 6 189 vérifiaient les critères de sélection et ont été inclus dans CoLaus. Comme le nombre de sujets qui ont accepté de participer (8121) était plus élevé par rapport au nombre de sujets initialement attendu pour l'étude CoLaus (6000), 1383 n'ont pas pu être inclus dans l'étude, bien qu'ils étaient disposés à participer. Un sujet s'est retiré après consentement, pour des raisons personnelles. Au total, l'échantillon final de CoLaus (n=6188) représente 43% des personnes admissibles, 41% de tous les intervenants et 31% de la population initialement échantillonnée.

3.2 Analyse descriptive.

3.2.1 Caractéristiques sur l'âge et le sexe.

Les caractéristiques sur l'âge et le sexe de la population source de l'échantillon aléatoire initial et de l'échantillon final CoLaus sont résumées dans le tableau 1. Dans l'ensemble, à la fois la population échantillonnée et les participants à l'étude CoLaus étaient en moyenne plus jeune d'un an que la

population de base. Ceci en raison d'une sous représentation des sujets de plus de 65 ans. Aucune différence n'a été trouvée pour la répartition par sexe.

De plus, après l'exclusion des sujets non-éligibles, aucune différence n'a été trouvée quant à l'âge moyen et la répartition par sexe entre les sujets inclus et l'échantillon aléatoire. Les participants à l'étude CoLaus étaient significativement plus âgés (51.1 ± 0.1 vs 50.8 ± 0.1 ans, $p < 0.005$) que l'échantillon aléatoire, alors qu'aucune différence n'a été trouvée pour la répartition entre les sexes. L'âge lors de l'examen des participants était en moyenne de 2 ans de plus que l'âge à l'échantillonnage, ceci en raison du temps écoulé entre les deux procédures. La répartition des codes postaux au sein de la ville était comparable entre la population de base, l'échantillon aléatoire et les participants à l'étude CoLaus.

Tableau 1: Distribution des participants par âge et par sexe dans la population d'origine, l'échantillon aléatoire initial et les participants à l'étude CoLaus .

	Population d'origine (n=56694)	Echantillon aléatoire (n=19830)	Etude CoLaus (n=6188)
Femmes (%)	30141 (53.4)	10601 (53.5)	3251 (52.5)
P-value		0.79	0.08
Age (années)	52.0 ± 11.6	50.8 ± 11.5	51.1 ± 10.9
P value		< 0.001	< 0.001
Groupe d'âge			
35 – 44	18877 (33.4)	7265 (36.6)	2051 (33.1)
45 – 54	14614 (25.9)	5202 (26.2)	1682 (27.2)
55 – 64	12484 (22.1)	4417 (22.3)	1657 (26.8)
65 – 75	10524 (18.6)	2946 (14.9)	798 (12.9)
P-value		< 0.001	< 0.001

Les résultats sont exprimés en nombre de sujets et (pourcentage) ou sous forme de moyenne \pm l'erreur standard. Les P-value ont été calculées à l'aide des tests de Student et du Chi carré.

3.2.2 Caractéristiques socio-économiques des participants à l'étude.

Les principales caractéristiques des participants à l'étude CoLaus sont résumées dans le Tableau 2. Aucune différence entre sexe n'a été trouvée en ce qui concerne le pourcentage des étrangers. En général, les femmes étaient plus souvent divorcées, veuves ou célibataires que les hommes, et donc vivaient seules ou en famille monoparentale (41.7% vs. 23.6%, $p < 0.01$). Les femmes occupaient moins souvent un travail à temps plein, plus enclin à recevoir l'aide sociale (26.2% vs 22.2%, $p < 0.001$) et avaient un niveau d'étude bas. Parmi les sujets âgés de moins de 40 ans, 48.8% des femmes avaient un niveau lycée/universitaire contre 47.4% des hommes ($p < 0.01$).

Tableau 2: Caractéristiques socio-économiques des participants à l'étude CoLaus.

	Total (n=6188)	Femmes (n=3251)	Hommes (n=2937)	P-value
Né en Suisse (%)	3997 (64.6)	2129 (65.5)	1868 (63.6)	0.12
Etat civil (%)				
Célibataire	1022 (16.5)	569 (17.5)	453 (15.4)	
Marié	3635 (58.8)	1673 (51.5)	1962 (66.9)	< 0.001
Divorcé	1242 (20.1)	761 (23.4)	481 (16.4)	
Veuf(ve)	287 (4.6)	248 (7.6)	39 (1.3)	
Education (%)				
Base	1287 (20.8)	777 (23.9)	510 (17.4)	
Apprentissage	2286 (37.0)	1170 (36.0)	1116 (38.0)	< 0.001
Lycée/collège	1470 (23.9)	804 (24.8)	666 (22.7)	
Université	1140 (18.4)	497 (15.3)	643 (21.9)	
Statut de travail (%)				
Temps plein	3790 (61.2)	1694 (52.1)	2096 (71.4)	< 0.001
Autre	2398 (38.8)	1557 (47.9)	841 (28.6)	

Les résultats sont exprimés en nombre de sujets et (pourcentage). La comparaison entre les sexes a été réalisée en utilisant le test du Chi carré.

3.2.3 Caractéristiques cliniques des participants à l'étude.

Les hommes avaient un IMC plus élevé, et un niveau de pression artérielle diastolique et systolique plus élevé que les femmes mais un pourcentage de graisse plus faible. Ils avaient aussi un cholestérol total et un niveau de triglycérides plus élevé que les femmes, mais leur cholestérol-HDL était plus faible. Le taux de glycémie à jeun, l'homocystéine, l'insuline et l'acide urique étaient plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Inversement, la taille des particules de cholestérol-LDL, étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes.

Tableau 3: Caractéristiques des participants pas sexe (n=6188).

Covariables	Hommes (n=2937)	Femmes (n=3251)	P-value
Age (en années)	52.5 ± 10.7	53.5 ± 10.7	<0.001
Glycémie à jeun	5.76 ± 0.27	5.33 ± 0.36	0.06
Consommation de tabac (%)	29.38	24.97	<0.001
Consommation d'alcool (%)	36.38	15.78	<0.001
Créatinine urinaire	4.37 ± 1.35	2.92 ± 1.55	0.258
Inhibiteurs de ECA (%)	5.92	4.21	0.134
Anticalciques (%)	8.14	6.33	0.013
Traitements hypolipémiants (%)	14.1	8.97	0.385
IMC (Kg/m ²)	26.56 ± 4.0	25.07 ± 4.8	<0.001
Hypertension artérielle (%)	41.87	30.34	0.085
Taux de diabète (%)	9	4	0.751
Créatinine sérique (µmol/L)	88.6 ± 23.3	72.1 ± 11.7	<0.001
eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m ²)	87.7 ± 15	84 ± 15	<0.001
Diurétiques (%)	6.81	6.46	0.603
Cholestérol-HDL	10 ± 0.28	5 ± 0.71	0.01
Cholestérol total (mmol/L)	5.56 ± 1.04	5.60 ± 1.03	0.796
Triglycéride (mmol/L)	1.64 ± 1.39	1.16 ± 0.62	0.112
Acide urique sérique (µmol/L)	361 ± 76	270 ± 67	<0.001
Insuline	9.56 ± 0.04	7.98 ± 0.05	<0.001

eGFR: taux de filtration glomérulaire estimé; IMC: indice de masse corporelle; ECA: enzyme de conversion de l'angiotensine; Cholestérol-HDL: cholestérol à haute densité.

3.3 Principaux résultats.

3.3.1 Lien entre la fonction rénale et l'uromoduline urinaire.

Dans cette partie de l'étude, nous constatons que le log-transformé de l'uromoduline est associé positivement à la fonction rénale. Cette association est significative dans le modèle non ajusté et le modèle pleinement ajusté. Quand nous incluons l'interaction entre l'acide urique et le log-transformé de l'uromoduline, l'association devient négative et de façon significative. Tandis que l'interaction est associée positivement et de façon significative. Les Tableaux 4 et 5 nous montrent ces résultats.

Tableau 4: Résultats de l'association entre le log-transformé de l'uromoduline et la fonction rénale.

	Lumodgml β	Se	P-value	R^2
Non ajusté	1.2081	0.2401	< 0.001	0.004384
Ajusté pour l'âge et le sexe	0.2786	0.2052	0.175	0.2805
Ajusté pour l'âge, le sexe & l'IMC	0.2884	0.2053	0.160	0.2808
Pleinement ajusté*	0.9740	0.2190	< 0.001	0.3769

*Ajusté pour l'âge, le sexe, l'IMC, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, le taux de cholestérol, l'acide urique, les triglycérides, les traitements par bêta-bloquant, par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, par diurétiques, par anticalciques ou par antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, les traitements hypolipémiants, le taux de diabète, l'insuline, le taux de cholestérol HDL, la créatinine urinaire, la glycémie à jeun et l'hypertension artérielle. Lumodgml représente le log-transformé de l'uromoduline ; Se représente l'erreur standard.

Tableau 5: Résultats présentant l'interaction avec l'acide urique sérique.

	Lumodgml β_1	se_{β_1}	$Pvalue_{\beta_1}$	Lum*uric β_2	se_{β_2}	$Pvalue_{\beta_2}$	R^2
Non ajusté	-3.37	0.88	< 0.001	0.01	0.002	< 0.001	0.057
Ajusté pour l'âge et le sexe	-3.18	0.74	< 0.001	0.01	0.002	< 0.001	0.334
Ajusté pour l'âge, le sexe et l'IMC	-3.23	0.73	< 0.001	0.01	0.002	< 0.001	0.342
Pleinement ajusté*	-2.46	0.78	0.001	0.01	0.002	< 0.001	0.379

*Ajusté pour l'âge, le sexe, l'IMC, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, le taux de cholestérol, l'acide urique, les triglycérides, les traitements par bêta-bloquant, par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, par diurétiques, par anticalciques ou par antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, les traitements hypolipémiants, le taux de diabète, l'insuline, le taux de cholestérol HDL, la créatinine urinaire, la glycémie à jeun et l'hypertension artérielle. Lumodgml représente le log-transformé de l'uromoduline et Lum*uric représente l'interaction entre le log-transformé de l'uromoduline et l'acide urique sérique.

Nous avons ensuite stratifié par l'acide urique sans inclure d'interactions. Nous remarquons que dans le modèle non ajusté, ceux ajustés avec l'âge et le sexe et l'âge, le sexe et l'IMC, quand l'acide urique est bas, le log-transformé de l'uromoduline est associé négativement. Cette association n'est pas significative dans le modèle non ajusté. Par contre, dans le modèle pleinement ajusté, l'association est positive. Nous constatons aussi que quand l'acide urique est élevé, nous avons une association positive et très significative.

Tableau 6: Résultats présentant la stratification par l'acide urique sérique (AUS).

	Lumodgml β	Se	Pvalue	R ²
AUS bas, n=2938				
Non ajusté	-0.13	0.31	0.663	6.61 * 10 ⁻⁵
Ajusté pour l'âge et le sexe	-0.66	0.27	0.014	0.251
Ajusté pour l'âge, le sexe et l'IMC	-0.65	0.27	0.016	0.256
Pleinement ajusté*	0.17	0.30	0.565	0.330
AUS élevé, n=2954				
Non ajusté	2.07	0.33	< 0.001	0.012
Ajusté pour l'âge et le sexe	1.01	0.29	< 0.001	0.264
Ajusté pour l'âge, le sexe et l'IMC	1.05	0.29	< 0.001	0.267
Pleinement ajusté*	1.67	0.31	< 0.001	0.332

Les médianes spécifiques aux sexes pour l'acide urique sérique (AUS) ont été utilisées pour séparer les groupes d'AUS élevé et bas. La médiane était de 262.5 chez les femmes et de 355 chez les hommes. La P-value de l'interaction entre l'acide urique sérique et le log-transformé de l'uromoduline était <0.001 dans le modèle non ajusté et dans les modèles ajustés. Se: erreur standard.

3.3.2 Lien entre l'acide urique sérique et l'uromoduline urinaire.

Nous constatons ici que le log-transformé de l'uromoduline est associé négativement à l'acide urique. De plus, cette association est très significative quelque soit le modèle (Tableau 7).

En présence de l'interaction entre le log-transformé de l'uromoduline et la fonction rénale et celle entre le log-transformé de l'uromoduline et le sexe, nous remarquons que le log-transformé de l'uromoduline est associé négativement et de façon très significative à l'acide urique (Tableau 8). L'interaction la plus forte est celle entre le log-tranformé de l'uromoduline et la fonction rénale. L'interaction avec le sexe n'est pas significative si l'on considère un seuil de 0.05.

Tableau 7: Résultats de l'association entre le log-transformé de l'uromoduline et l'acide urique sérique (variable dépendante).

	Lumod β_1	Se_{β_1}	$Pvalue_{\beta_1}$	Cruri β_2	Se_{β_2}	$Pvalue_{\beta_2}$	R^2
Non ajusté	-8.43	1.40	< 0.001	0.15	0.014	< 0.001	0.02
Ajusté pour l'âge et le sexe	-5.71	1.16	< 0.001	0.05	0.012	< 0.001	0.33
Ajusté pour l'âge, le sexe et l'IMC	-4.6	1.1	< 0.001	0.04	0.012	< 0.001	0.40
Pleinement ajusté*	-3.63	1.10	0.001	0.006	0.012	0.622	0.477

Lumod :log-transformé de l'uromoduline, Cruri : creatinine urinaire.

Tableau 8: Résultats présentant l'interaction avec la fonction rénale et l'interaction avec le sexe.

	Lumod β_1	Se_{β_1}	$Pvalue_{\beta_1}$	Lumod*ckd β_2	Se_{β_2}	$Pvalue_{\beta_2}$	Lumod*sexe β_3	Se_{β_3}	$Pvalue_{\beta_3}$	R^2
Non ajusté	-19.93	5.83	< 0.001	0.21	0.06	0.001	-3.87	2.12	0.07	0.374
Ajusté pour l'âge	-21.25	5.83	< 0.001	0.22	0.06	< 0.001	-3.54	2.11	0.093	0.377
Ajusté pour l'âge et l'IMC	-18.82	5.5	< 0.001	0.20	0.06	< 0.001	-3.7	2	0.064	0.445
Pleinement ajusté*	-17.15	5.62	0.002	0.18	0.061	0.003	-4.04	2.08	0.052	0.479

Lumod*ckd représente l'interaction entre le log-transformé de l'uromoduline et la fonction rénale et Lumod*sexe représente l'interaction entre le log-transformé de l'uromoduline et le sexe.

Tableau 9: Résultats de la régression quantile dans l'étude de la relation entre le logtransformé de l'uromoduline et l'acide urique sérique (variable dépendante).

	Lumod β_1	Se_{β_1}	$Pvalue_{\beta_1}$	Lumod*ckd β_2	Se_{β_2}	$Pvalue_{\beta_2}$	Lumod*sexe	Se_{β_3}	$Pvalue_{\beta_3}$
Non ajusté	-18.82	8	0.018	0.20	0.08	0.01	-1.37	2.54	0.58
Ajusté pour l'âge et le sexe	-18.14	7.82	0.02	0.18	0.08	0.02	-2.5	2.56	0.33
Ajusté pour l'âge, le sexe et l'IMC	-17.75	6.11	0.003	0.193	0.06	0.002	-2.50	2.24	0.26
Pleinement ajusté*	-18.32	6.79	0.007	0.182	0.07	0.01	-0.30	2.40	0.90

Le Tableau 10 présente les résultats obtenus lorsque nous stratifions par la fonction rénale. Nous constatons que quand la fonction rénale est basse, le log-transformé de l'uromoduline est associé négativement à l'acide urique et ceci de façon très significative.

Tableau 10: Résultats présentant la stratification par la fonction rénale.

	Lumodgml β_1 (Se)	<i>Pvalue</i> $_{\beta_1}$	Cruri β_2 (Se)	<i>Pvalue</i> $_{\beta_2}$	R^2
Fonction rénale basse, n=3081					
Non ajusté	-10.2 (2.06)	< 0.001	0.13 (0.02)	< 0.001	0.017
Ajusté pour l'âge et le sexe	-8.23 (1.75)	< 0.001	0.03 (0.01)	0.07	0.296
Ajusté pour âge sexe et IMC	-6.9 (1.65)	< 0.001	0.01 (0.01)	0.322	0.373
Pleinement ajusté*	-4.96 (1.66)	0.003	0.01 (0.01)	0.518	0.446
Fonction rénale élevée, n=3083					
Non ajusté	-4.63 (1.81)	0.01	0.16 (0.01)	< 0.001	0.024
Ajusté pour l'âge et le sexe	-1.77 (1.48)	0.232	0.02 (0.01)	0.238	0.350
Ajusté pour âge sexe et IMC	-0.78 (1.4)	0.577	0.02 (0.01)	0.206	0.416
Pleinement ajusté*	-1.81 (1.46)	0.217	0.002(0.01)	0.907	0.464

Les médianes spécifiques aux sexes pour la fonction rénale ont été utilisées pour séparer les groupes de fonction rénale élevée et basse. La médiane était de 83.83 chez les femmes et de 88.65 chez les hommes.

Quand on stratifie par le sexe, nous voyons que chez les femmes, le log-transformé de l'uromoduline est associé négativement à l'acide urique. Cette association est très significative comme nous montre le Tableau 11.

Tableau 11: Résultats présentant la stratification par le sexe.

	Lumodgml β_1 (Se)	$Pvalue_{\beta_1}$	Cruri β_2 (Se)	$Pvalue_{\beta_2}$	R^2
Hommes, n=2937					
Non ajusté	-4.3 (1.85)	0.02	0.01 (0.02)	0.42	0.002
Ajusté pour l'âge	-4.4 (1.83)	0.01	0.04 (0.02)	0.01	0.021
Ajusté pour l'âge et l'IMC	-3.3 (1.76)	0.06	0.04 (0.01)	0.01	0.095
Pleinement ajusté*	-2.04 (1.74)	0.24	0.01 (0.01)	0.56	0.228
Femmes, n=3251					
Non ajusté	-7.26 (1.54)	< 0.001	-0.02 (0.01)	0.25	0.001
Ajusté pour l'âge	-6.67 (1.45)	< 0.001	0.05 (0.01)	0.001	0.117
Ajusté pour l'âge et l'IMC	-5.53 (1.36)	< 0.001	0.04 (0.01)	0.005	0.232
Pleinement ajusté*	-4.62 (1.36)	< 0.001	-0.003 (0.01)	0.81	0.365

Nous avons enfin stratifié par le sexe et la fonction rénale. Nous constatons que chez les hommes, quand la fonction rénale est élevée, le log-transformé de l'uromoduline est associé positivement à l'acide urique. Cette association est non significative. Tandis que quand la fonction rénale est basse, l'association est négative et significative. Chez les femmes, quand la fonction rénale est basse, le log-transformé de l'uromoduline est associé négativement à l'acide urique et ceci de façon très significative. L'association est moins forte quand la fonction rénale est élevée mais reste négative. Les Tableaux 12 et 13 nous présentent ces résultats.

Tableau 12: Stratification par la fonction rénale uniquement chez les hommes.

	Lumodgml β_1 (Se)	$Pvalue_{\beta_1}$	Cruri β_2 (Se)	$Pvalue_{\beta_2}$	R^2
Fonction rénale basse, n=1460					
Non ajusté	-7.34 (2.73)	0.007	$-8.3 * 10^{-4}$ (0.02)	0.97	0.006
Ajusté pour l'âge	-7.61 (2.73)	0.005	0.01 (0.03)	0.611	0.008
Ajusté pour l'âge et l'IMC	-7.44 (2.61)	0.004	0.02 (0.02)	0.472	0.090
Pleinement ajusté*	-5.02 (2.64)	0.058	0.02 (0.02)	0.336	0.203
Fonction rénale élevée, n=1461					
Non ajusté	0.29 (2.36)	0.9	0.02 (0.02)	0.345	$8*10^{-4}$
Ajusté pour l'âge	0.30 (2.36)	0.898	0.03 (0.02)	0.241	0.002
Ajusté pour l'âge et l'IMC	2.14 (2.26)	0.344	0.02 (0.02)	0.396	0.083
Pleinement ajusté*	1.22 (2.31)	0.598	$-7.63 * 10^{-4}$ (0.02)	0.976	0.175

Tableau 13: Stratification par la fonction rénale uniquement chez les femmes.

	Lumodgml β_1 (Se)	$Pvalue_{\beta_1}$	Cruri β_2 (Se)	$Pvalue_{\beta_2}$	R^2
Fonction rénale basse, n=1621					
Non ajusté	-8.7 (2.30)	< 0.001	-0.02 (0.02)	0.328	0.013
Ajusté pour l'âge	-8.10 (2.22)	< 0.001	0.04 (0.02)	0.04	0.084
Ajusté pour l'âge et l'IMC	-5.94 (2.06)	0.004	0.01 (0.02)	0.504	0.213
Pleinement ajusté*	-4.23 (2.06)	0.04	-0.01 (0.02)	0.584	0.340
Fonction rénale élevée, n=1622					
Non ajusté	-3.20 (1.87)	0.08	-0.03 (0.02)	0.09	$5.5*10^{-4}$
Ajusté pour l'âge	-3.64 (1.83)	0.04	0.01 (0.02)	0.607	0.05
Ajusté pour l'âge et l'IMC	-3.35 (1.70)	0.04	0.02 (0.02)	0.31	0.178
Pleinement ajusté*	-4.35 (1.82)	0.01	$2.2 * 10^{-3}$ (0.02)	0.913	0.264

4 Discussion

4.1 Résultats clés.

D'un point de vue médical et épidémiologique, ces analyses montrent, pour la première fois dans un échantillon de la population générale, une relation positive entre uromoduline urinaire et fonction rénale, ainsi qu'une relation négative entre uromoduline urinaire et acide urique sérique. L'association positive entre l'uromoduline urinaire et la fonction rénale est plus forte lorsque l'acide urique est élevé. L'association négative entre l'uromoduline urinaire et l'acide urique sérique est très forte chez les femmes quand la fonction rénale est basse. L'interaction entre l'uromoduline et la fonction rénale quant à elle, est associée positivement et de façon très forte.

Ces résultats serviront de base à un manuscrit scientifique à revue de pairs décrivant les relations entre ces différentes variables. Ces résultats suggèrent que l'uromoduline urinaire pourrait être impliquée dans la maladie rénale chronique dans la population générale. Dans les années à venir, il est possible que la mesure de l'uromoduline urinaire puisse constituer un nouveau test de dépistage de la maladie rénale chronique dans la population.

4.2 Limites de notre étude.

Notre étude comporte certaines limites. Le taux de participation de 41% dans l'étude CoLaus est comparable aux enquêtes MONICA** menées en Suisse et en France. La baisse du taux de réponse chez les sujets âgés est en accord avec les données précédentes et pourrait être liée à un désintéressement pour l'étude. Cependant la distribution des groupes d'âge 35-54 et 55-75 dans l'étude CoLaus était comparable à la population d'origine. En outre il n'y avait pas de différence entre les sexes ou la distribution de code postal entre la population d'origine, l'échantillon aléatoire et les participants à l'étude CoLaus.

Nous avons seulement inclus des participants de la ville de Lausanne, ce qui pourrait limiter la généralisation des résultats à l'ensemble de la Suisse. Bien que la base de sondage optimale aurait consisté en une liste de tous les caucasiens vivants dans la ville, les informations sur les origines ethniques n'étaient pas disponibles pour les enquêteurs avant l'étude et il n'est pas possible d'évaluer si l'origine ethnique a eu un effet sur le taux de participation. Les résultats peuvent être différents chez la population africaine ou chez la population asiatique.

Les points forts de cette étude sont sa population basée sur la conception, la grande taille de l'échantillon et l'accessibilité aux informations détaillées et pertinentes. Cependant, nos résultats doivent être interprétés avec prudence puisque la validité de nos modèles de régression linéaire repose sur des hypothèses qui ne sont pas vérifiées.

En effet, dans nos modèles de régression linéaire nous n'avons pas pu mettre en évidence la normalité des résidus et l'homogénéité des variances. De plus dans tous nos modèles de régression

linéaire, les valeurs du R^2 ne dépassaient jamais 0.46. Certains modèles fournissaient des valeurs de R^2 très faible, de l'ordre de 10^{-5} . C'est le cas du modèle non ajusté dans l'étude de la relation entre la fonction rénale et l'uromoduline urinaire lorsque l'acide urique sérique est bas. Nos modèles de régression linéaire ont donc un faible pouvoir explicatif. Ils ne permettent pas d'expliquer une grande partie de la variabilité de la variable réponse. Ainsi du point de vu statistique, nous ne pouvons pas les considérer comme intéressants. Cependant, dans le domaine médical, les modèles n'expliquent le plus souvent qu'une faible proportion de la variance.

Au mieux de notre connaissance, notre étude est la plus grande en terme du nombre de participants, visant à évaluer la relation entre uromoduline urinaire et acide urique sérique et celle entre uromoduline urinaire et fonction rénale. Cette étude est l'une des plus importantes en Europe et la première à explorer la relation entre uromoduline urinaire et acide urique sérique dans différents individus relativement jeunes et en bonne santé.

Abréviations :

CoLaus: Cohorte Lausannoise, **IRC:** Insuffisance rénale chronique, **eGFR:** Taux de filtration glomérulaire estimé, **IMC:** Indice de masse corporelle, **DO:** Densité optique, **PAS:** Pression artérielle systolique, **PAD:** Pression artérielle diastolique, **GFR:** Taux de filtration glomérulaire, **RAC:** Rapport albumine/créatinine, **MAU:** Microalbuminurie, **PAP:** Peroxydase anti-péroxydase, **UMOD:** Gène codant l'uromoduline urinaire, **Cruri:** Créatinine urinaire, **AUS:** Acide urique sérique, **ECA:** Enzyme de conversion de l'angiotensine; **Cholestérol-HDL:** Cholestérol à haute densité, **Cholestérol-LDL:** Cholestérol à basse densité, **Lumodgml:** Log-transformé de l'uromoduline urinaire, **Se:** Erreur standard.

L'étude MONICA (Multinational **MONitoring of trends and determinants in **CA**rdiovascular disease) a été établie en 1987 dans de nombreux centres à travers le monde pour suivre les tendances dans les maladies cardio-vasculaires et pour les relier aux risques de changements de facteurs dans la population pour une période de dix ans. Elle a été mise en place pour expliquer les diverses tendances de la mortalité des maladies cardiovasculaires qui ont été observées à partir des années 70.