

Université de Lausanne

Mémoire de Maîtrise en médecine 299

**DISTRIBUTION DE LA FRACTION D'EXCRÉTION
RÉNALE DU LITHIUM ET DE L'ACIDE URIQUE
DANS L'ÉTUDE DE POPULATION HERCULES**

Etudiante

Chiara Camponovo

Tuteur

**Prof. Murielle Bochud
IUMSP, CHUV**

Expert

**Prof. Michel Burnier
CHUV**

Lausanne, 2010-2011

Table des matières

ABSTRACT	4
1) INTRODUCTION.....	5
1.1) Lithium	5
1.1.1) Caractéristiques du lithium	5
1.1.2) Pharmacocinétique du lithium	5
1.1.3) Le lithium comme marqueur de la réabsorption proximale de sodium	6
1.1.4) Clairance du lithium : un peu d'histoire	7
1.2) Acide urique	9
1.2.1) Caractéristiques de l'acide urique.....	9
1.2.2) Intérêt de la fraction d'excrétion de l'acide urique (FE_{AU})	10
1.3) Objectifs	11
2) METHODES.....	11
3) RÉSULTATS	12
3.1) Caractéristiques de l'échantillon de population étudié.....	12
3.2) Description de la distribution du lithium et de l'acide urique	14
3.2.1) Distribution des phénotypes liés au lithium endogène, par sexe et par groupe d'âge	14
3.2.2) Distribution des phénotypes liés à l'acide urique, par sexe et par groupe d'âge	17
3.3) Analyses statistiques	21
3.3.1) Lithium	22
3.3.2) Acide urique	23
3.3.3) FE_{Li} versus FE_{AU}	24
4) DISCUSSION	25
4.1) Lithium	25
4.1.1) Distribution de la FE_{Li} selon le sexe et les groupes d'âge	25
4.1.2) FE_{Li} versus TA, IMC, âge, alcool.....	25
4.1.3) FE_{Li} versus HTA, diabète, obésité, tabagisme	26
4.2)Acide urique	27
4.2.1) Distribution de la FE_{AU} selon le sexe et les groupes d'âge	27
4.2.2) FE_{AU} versus TA, IMC, âge, alcool	27
4.2.3) FE_{AU} versus HTA, diabète, obésité, tabagisme.....	27
4.3) FE_{Li} versus FE_{AU}	28

4.4) Points forts et points faibles de l'étude de population Hercules	29
4.5) Difficultés rencontrées dans mon travail	29
5) CONCLUSIONS	29
6) REMERCIEMENTS.....	30
7) BIBLIOGRAPHIE	30
8) ANNEXES	33

Abstract

Problématique : L'évaluation fonctionnelle du tubule proximal du rein est intéressante pour la compréhension de la physiopathologie des anomalies du transport du sodium à ce niveau du néphron. Ces anomalies participent au développement de l'hypertension artérielle (HTA) et de la sensibilité au sel. Environ 60% à 80% du sodium est réabsorbé proximale dans le néphron. Chez l'animal, la fonction du tube proximal peut être estimée directement par microponction. Une telle approche directe n'étant pas possible chez l'homme, seul des approches indirectes permettent de recueillir des informations sur la physiologie de ce segment du néphron, comme par exemple par la mesure de la clairance du lithium (endogène ou exogène) ou de l'acide urique. La fraction d'excrétion du lithium (FE_{Li}) et la fraction d'excrétion de l'acide urique (FE_{AU}) permettent d'estimer la réabsorption proximale de sodium chez l'homme. Plusieurs études expérimentales et cliniques ont montré l'existence d'une relation linéaire entre la FE_{Li} et la fraction excrétée du sodium (FE_{Na}) chez l'animal et l'homme.

Objectif : Décrire la distribution de la FE_{Li} et de la FE_{AU} et analyser les associations de ces deux variables avec l'âge, le sexe, la consommation d'alcool, le tabagisme, la pression artérielle et l'IMC dans l'étude de population Hercules.

Méthodes : Sélection au hasard d'un sous-groupe de participants de l'étude CoLaus (N=6188). Nombre de participants à l'étude Hercules: 437, dont 229 femmes et 208 hommes. Les participants ont effectué une récolte d'urine sur 24 heures afin de déterminer la fonction rénale et les FE_{Li} et FE_{AU} . Le TFG a été mesuré à l'aide de la clairance de la créatinine. Le test des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées (Wilcoxon matched-pairs signed rank test) et le test de comparaison des médianes ont été utilisés pour la comparaison entre groupes. Le coefficient de corrélation de Spearman a été utilisé pour évaluer la relation entre les variables continues. Les box-plots ont été utilisés pour la description de la distribution du lithium et de l'acide urique selon l'âge, le sexe et la période de la journée. Le logiciel Stata 11.0 a été utilisé pour les analyses statistiques.

Résultats : La prévalence de l'HTA dans la population de l'étude Hercules était 33%, la prévalence du diabète était 8%, la prévalence de l'obésité était 15.3%, la prévalence du tabagisme était 23%. La FE_{Li} reste stable avec l'âge et est similaire dans les deux sexes. Chez les hommes, la FE_{Li} est plus grande la nuit que le jour, c'est-à-dire qu'ils résorbent plus de sodium proximale le jour que la nuit. Un IMC plus grand est associé à une FE_{Li} plus basse dans les deux sexes. Il y a une corrélation négative entre la FE_{AU} et l'IMC (significative) et la consommation d'alcool.

Conclusion : Les résultats obtenus avec les données de l'étude Hercules sont similaires à ceux qu'on retrouve dans la littérature sur la FE_{Li} et la FE_{AU} , ce qui rassure sur la qualité des données. La FE_{Li} varie peu avec l'âge et le sexe, contrairement à la FE_{AU} , qui varie fortement avec l'âge et le sexe. L'HTA, le diabète, l'obésité, le tabagisme et la consommation d'alcool sont associées à une FE_{Li} et FE_{AU} plus basses. Les sujets qui présentent ces caractéristiques réabsorbent donc plus de sodium au niveau proximal.

Mots clefs : FE_{Li} , Lithium endogène, FE_{AU} , réabsorption proximale du sodium

1) INTRODUCTION

1.1) Lithium

1.1.1) Caractéristiques du lithium

Le lithium est non seulement le plus léger des métaux alcalins, mais aussi un électrolyte qui se trouve normalement en trace dans l'organisme humain. Les sources principales sont l'eau, les légumes et les céréales. Pendant le développement embryonnaire, le taux de lithium dans les organes acquiert la valeur maximale au premier trimestre de grossesse et par la suite il diminue. Des études sur les animaux ont démontré que le lithium joue un rôle dans le développement des cellules souches pluripotentielles en cellules souches plus mûres et en éléments figurés du sang.(1)

Le lithium est connu pour son utilité en psychiatrie dans le traitement curatif et prophylactique des troubles bipolaires, grâce à ses propriétés de thymorégulateur.(2) En effet, l'American Psychiatric Association (APA) recommande le lithium dans les différentes phases de la maladie bipolaire pour la réduction du risque suicidaire (3) et dans la dépression unipolaire résistante (4). En outre, une étude clinique pilote de Fornai et coll. supposait un effet thérapeutique du lithium dans la sclérose latérale amyotrophique (5)(6), mais les investigations suivantes ont montré que le lithium n'a aucun bénéfice sur la progression de cette pathologie (7)(8). Une autre pathologie pour laquelle le lithium pourrait avoir potentiellement un effet bénéfique est la maladie d'Alzheimer: il semblerait qu'il pourrait avoir des implications cliniques dans la prévention de cette maladie chez les personnes souffrantes de troubles bipolaires, et les résultats sont encourageants (9)(10).

Le lithium est aussi responsable de complications s'il est pris à long terme, notamment les atteintes rénales chroniques. L'atteinte la plus fréquente est le diabète insipide néphrogénique (DIN), ensuite il y a la néphrite tubulo-interstitielle chronique, l'hypercalcémie et plus rarement le syndrome néphrotique ou l'acidose tubulaire rénale.(11)

Pour garantir un effet thérapeutique et prophylactique optimal dans le traitement des troubles bipolaires, la concentration du lithium dans le corps doit être maintenue à une valeur particulière. Cela est assuré par le maintien de l'équilibre entre la dose de lithium administrée et le taux d'excrétion rénale du lithium. Afin d'éviter une intoxication et d'assurer un effet thérapeutique satisfaisant, il est important de connaître les facteurs influençant l'élimination rénale du lithium.(12)

1.1.2) Pharmacocinétique du lithium

L'ingestion de lithium sous forme de sels soluble (carbonate de lithium) est la seule administration possible. Il est absorbé par l'intestin grêle via les canaux sodiques et il est excrété exclusivement

par les reins. Le lithium absorbé se distribue uniformément dans l'eau corporelle, avec une petite différence entre les niveaux extracellulaire et intracellulaire.(1) Le lithium ne se fixe pas sur les protéines plasmatiques, n'est pas métabolisé et il prend quelques heures pour diffuser dans tous les tissus. La pénétration dans les tissus varie selon l'organe concerné.(13) Le lithium est librement filtré au niveau des glomérules et puis réabsorbé dans le tubule proximal en majeure partie, mais il y a aussi une petite proportion qui est réabsorbée via le canal sodique (ENaC) dans le tubule collecteur, plus précisément au niveau de la membrane apicale des cellules principales.(14) L'élimination du lithium est exclusivement rénale, environ 24 heures après l'ingestion, et le steady-state est atteint après 5 jours de traitement.(13)

1.1.3) Le lithium comme marqueur de la réabsorption proximale de sodium

En plus de son utilité en psychiatrie, le lithium n'est pas métabolisé et il est presque complètement éliminé par le rein.

Chez l'homme, la réabsorption tubulaire proximale et distale du sodium et de l'eau au niveau rénal ne sont pas mesurables directement par microponction comme cela est possible chez l'animal. Il faut donc un marqueur indirect de cette valeur et le lithium est considéré comme un marqueur valide de la réabsorption proximale de sodium.(15) Environ 80% du lithium filtré est réabsorbé au niveau du tubule proximal. La même fraction de sodium filtré est réabsorbée à ce niveau là. La clairance rénale du lithium (Clairance Li) est une mesure possible de la clairance rénale du sodium (Clairance Na prox) et de l'eau (Clairance eau prox) au niveau du tubule proximal, mais il faut que deux critères soient satisfaits: le lithium doit être réabsorbé au niveau du tubule proximal dans la même mesure que le sodium et l'eau ($TF_{Li}=P_{Li}$, où TF_{Li} et P_{Li} sont respectivement la concentration de lithium dans le fluide tubulaire proximal et dans le plasma); le lithium ne doit être ni réabsorbé ni sécrété au niveau du néphron distal. Ainsi, si ces critères sont satisfaits, la quantité de lithium délivrée par le segment proximal du néphron est égale à la quantité qui est excrétée dans l'urine : $V_{prox}TF_{Li} = VU_{Li}$ (V_{prox} = débit urinaire au niveau de la partie droite du tubule proximal, c'est-à-dire l'anse de Henlé ; V = débit urinaire ; U_{Li} = concentration urinaire du Lithium). Par conséquent, $Clairance Li=(U_{Li}V)/P_{Li}$ est égal à $TF_{Li}V_{prox}/P_{Li}$, et si le premier critère est rempli, c'est-à-dire $TF_{Li}=P_{Li}$, on obtiendra $Clairance Li=V_{prox}= Clairance Na prox$.(16)

La fraction d'excrétion du lithium (FE_{Li}) est calculée à l'aide de la Clairance Li et du taux de filtration glomérulaire (TFG) : $FE_{Li}= Clairance Li/TFG$. Par conséquent, la FE_{Li} représente un marqueur de la fraction de délivrance du Na et de l'eau au niveau distale du tubule proximal. Si la FE_{Li} augmente, la fraction de sodium réabsorbée au niveau proximal diminue. Plusieurs études expérimentales et cliniques ont montré l'existence d'une relation linéaire entre la FE_{Li} et la fraction excrétée du sodium (FE_{Na}) chez l'animal et l'homme. (17)

1.1.4) Clairance du lithium : un peu d'histoire

L'idée de la méthode de la clairance du lithium comme marqueur de réabsorption proximal de sodium a été développée dans les années 1960s.(12)(18)

Elle se base sur une étude dans laquelle on administre des diurétiques différents à des volontaires qui ont reçu une petite dose de lithium. L'étude montre que les substances qui agissent principalement sur le tubule proximal (aminophylline, urée, acetazolamide) augmentent la Clairance Li et la Clairance Na.(15) Au contraire, les médicaments agissant sur l'anse de Henlé ou sur des parties plus distales du néphron, comme par exemple les diurétiques de l'anse (p.ex. furosémide) et les antagonistes de l'aldostérone (p.ex. spironolactone), n'affectent pas du tout la Clairance Li, malgré l'effet considérable sur la Clairance Na.(4)(18)

Les diurétiques thiazides ont été utilisés par Boer et al. pour tester la validité du concept de la Clairance Li.(19) Le site principal où agissent ces diurétiques est le tubule contourné distal, mais il y a de nombreux thiazides qui réduisent la réabsorption du sodium au niveau proximal, en inhibant un enzyme appelé anhydrase carbonique (AC). La puissance d'inhibition de cet enzyme varie entre les différents types de thiazides, et cela rend cette classe de médicaments particulièrement intéressante pour tester la Clairance Li. Les thiazides qui ont une forte activité inhibitrice de l'AC, comme le chlorothiazide, peuvent augmenter la Clairance Li de la même façon que l'acetazolamide, tandis que les thiazides avec une activité moindre (p.ex. le bendroflumethazide) n'affectent pas la Clairance Li. Boer et al. ont étudié l'effet de ces deux types de thiazides sur la Clairance Li pour tester l'hypothèse que la Clairance Li augmente en présence du chlorothiazide et donc que le concept de Clairance Li est valide, et effectivement ils ont obtenu ce résultat. L'augmentation de la Clairance Li est due surtout à la suppression de la réabsorption du lithium au niveau proximal. Effectivement, le chlorothiazide induit une diminution du TFG et il active un mécanisme de feedback au niveau glomérulo-tubulaire pour répondre à l'augmentation du sodium délivré à la macula densa. L'augmentation de l'excrétion de l' HCO_3 urinaire indique que l'augmentation du sodium délivré distalement résulte d'une inhibition de l'AC au niveau proximal. En outre, l'augmentation remarquable du débit urinaire maximal pendant la diurèse aqueuse, considéré comme un index de délivrance du filtrat isotonique au segment de dilution, et la clearance de l'acide urique et du phosphate, supposés être des marqueurs de la réabsorption proximale, confirment l'action du chlorothiazide au niveau proximal. Au contraire, le fait que le TFG et le HCO_3 urinaire restent inchangées après l'administration de bendroflumathezide, confirme que ce médicament n'inhibe pas l'AC. La natriurèse induite par le bendroflumathezide résulte de la suppression de la réabsorption de NaCl dans la partie du segment de dilution sensible aux thiazides.(19)

Thomsen et al. ont découvert que la fraction d'excrétion du lithium (FE_{Li}), que l'on obtient en divisant la clairance du lithium par celle de la créatinine, est de la même grandeur que la fraction de fluide tubulaire délivrée au niveau de l'anse de Henlé, c'est-à-dire environ 20%, et qu'elle est indépendante du nombre de néphrons fonctionnels, ce qu'on constate chez des patients souffrants de pyélonéphrite et glomérulonéphrite (figure 1). La FE_{Li} commence à augmenter uniquement à une valeur de TFG au-dessous de 30 ml/min.(18)(16)

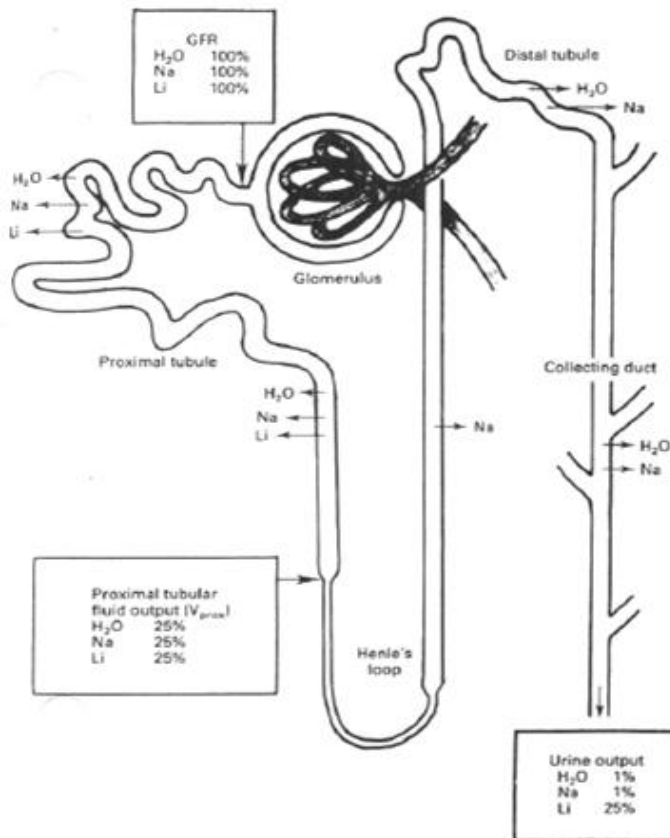


Figure 1. Image d'un néphron avec ses différents segments. Pour l'eau, le sodium et le lithium, les pourcentages de la charge filtrée qui est délivrée au niveau du tubule contourné proximal sont indiqués. Il y a aussi les pourcentages de l'eau, du sodium et du lithium qui sont excrétés dans l'urine. (18)

Les études menées sur l'homme montrent que la fraction de lithium filtré qui est excrétée dans l'urine (Clairance Li /TFG) est d'environ 20-30% ; elle est la même que celle du sodium filtré qu'on s'attend à voir délivrée par la pars recta du tubule proximal chez l'homme (Clairance Na prox/TFG). La fraction d'excrétion rénale du sodium (FE_{Na} = Clairance Na /TFG) est plus petite (environ 1%).

Clairance Li/TFG et Clairance Na prox/TFG sont plus constantes que Clairance Na/TFG, elles sont donc moins influencées par les changements d'apport en sodium. Cependant, une perfusion de NaCl ou un changement de position de debout à couché produit une augmentation de Clairance Na prox/TFG et de Clairance Li/TFG.

Les études sur l'homme et sur les animaux indiquent que lorsque le nombre de néphrons fonctionnels est réduit, soit par une maladie rénale soit expérimentalement, la Clearance Na diminue proportionnellement au TFG. Les études sur l'homme montrent aussi que chez les patients avec une réduction du nombre de néphrons fonctionnels à cause d'une pyélonéphrite, d'une glomérulonéphrite ou d'une néphrectomie, la Clearance Li diminue parallèlement au TFG, tandis que la Clearance Na ne varie pas. Ainsi la Clearance Li varie parallèlement à la sortie du sodium et de l'eau du tubule proximal mais pas du tout en parallèle à la Clearance Na urinaire.(15)

Il y a des limitations potentielles dans l'utilisation de la Clearance Li. En premier lieu, l'administration orale de lithium peut provoquer une natriurèse, ce qui invaliderait l'idée sur laquelle on base l'interprétation de la Clearance Li. Cet effet est dose-dépendant, donc il est presque indétectable avec des doses faibles de lithium.(20) Secondairement, comme on a déjà mentionné plus haut, la FE_{Li} varie selon la posture: elle est plus élevée dans la position supine que si on est debout. Effectivement, en position supine le débit urinaire et la clearance du sodium, du potassium, de la créatinine et du lithium augmentent.(21)

1.2) Acide urique

1.2.1) Caractéristiques de l'acide urique

L'acide urique est un produit du métabolisme des purines. Il provient de la synthèse de novo des purines et de la dégradation des acides nucléiques (métabolisme endogène des purines) et de l'alimentation.(22) Le taux circulant d'acide urique sérique résulte de l'interaction de quatre processus principaux : apport diététique de purines, métabolisme endogène des purines, excrétion urinaire d'urate, uricolyse intestinale.(22)

Chez la majorité des mammifères, l'acide urique est transformé par l'uricase, un enzyme hépatique, en allantoiné qui est excrété librement par les reins. Toutefois, deux mutations du gène de l'uricase, survenues pendant l'évolution des hominides, ont empêché que cet enzyme soit fonctionnel chez l'homme.(23) Les êtres humains ne peuvent donc pas métaboliser l'urate, qui est éliminé par les intestins via uricolyse intestinale (effectuée par les bactéries gastro-intestinales) et par le rein. L'élimination de l'urate se fait principalement par voie rénale et comprend les étapes suivantes: filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire proximale, sécrétion tubulaire et réabsorption post-tubulaire (figure 2, (24)).(24) Tout l'acide urique est filtré dans les glomérules, ensuite il est réabsorbé presque entièrement dans le tubule contourné proximal et après il est sécrété dans le segment S2 du tubule contourné proximal (50% de l'urate filtré). Il s'ensuit une réabsorption au niveau du segment S3 du tubule contourné proximal et l'excrétion urinaire.(25)

Si le TFG diminue, le rôle de l'élimination intestinale de l'acide urique augmente, mais cela ne suffit pas à compenser l'élimination rénale et on aboutira donc à une hyperuricémie. Au contraire, l'hyperuricémie provoquée par la diminution de l'uricolyse intestinale n'a jamais été décrite.(22)

L'acide urique est influencé par le sexe et par l'âge. Les hommes ont des valeurs supérieures par rapport aux femmes préménopausées. Chez les femmes, les œstrogènes ont un effet uricosurique et c'est pour cette raison qu'après la ménopause le niveau d'acide urique sérique augmente.(23) D'autres facteurs, comme l'exercice physique, l'alimentation, les médicaments et l'état d'hydratation peuvent aussi influencer le taux d'acide urique dans le sang. La limite supérieure de l'acide urique sérique est définie par des analyses statistiques faites dans une population normale. Des études statistiques aux Etats-Unis ont accepté comme limite supérieure de l'acide urique sérique 7.0 mg/dl chez les hommes et 6.0 mg/dl chez les femmes. La définition physio-chimique de l'hyperuricémie se base sur la limite de solubilité de l'urate dans le plasma à 37°C. L'augmentation de l'acide urique peut être due à la diminution du TFG, à l'insuffisance rénale, aux diurétiques (qui peuvent augmenter la réabsorption tubulaire d'acide urique) et aux nombreux acides organiques (comme le lactate, qui peut en diminuer la sécrétion).(22)

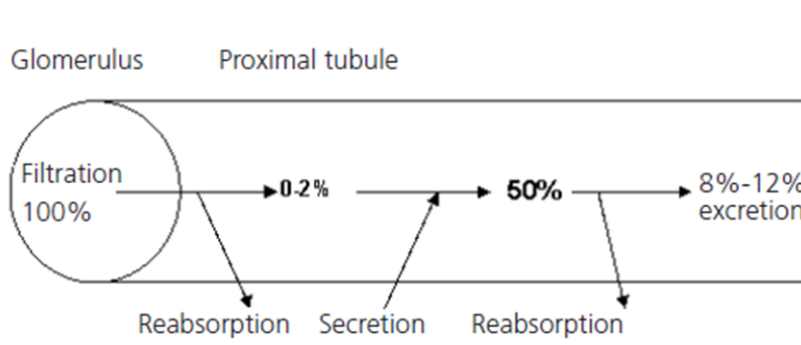


Figure 2. Représentation schématique des 4 composantes du processus de traitement de l'acide urique au niveau du tubule proximal (% de l'acide urique filtré).(24)

1.2.2) Intérêt de la fraction d'excrétion de l'acide urique (FE_{AU})

L'acide urique a été traditionnellement utilisé comme marqueur de la réabsorption tubulaire proximale de sodium. La FE_{AU} diminue lors de la contraction volumique et augmente pendant l'expansion du volume, si la fonction tubulaire proximale est respectivement stimulée et inhibée. Les changements de l'hémodynamique rénale influencent la réabsorption de l'acide urique au niveau tubulaire par la diminution du débit rénal ou par la diminution de la concentration de l'acide urique dans le tubule proximal.(26) La FE_{AU} peut être utile pour faire le diagnostic différentiel de l'hypouricémie car, selon la cause, on assistera à une diminution ou à une augmentation de la FE_{AU} . Par exemple, l'hypouricémie avec une FE_{AU} diminuée est associée au traitement avec allopurinol, aux anomalies de la fonction hépatique, aux néoplasies et à la xanthinurie.

En revanche, l'hypouricémie avec FE_{AU} augmentée est provoquée par l'hypouricémie rénale héréditaire, la maladie de Wilson et autres causes de cirrhose, l'utilisation de salicylates, l'utilisation de produits de contraste intraveineux, la SIADH, la maladie de Hodgkin et autres néoplasies, l'intoxication par métaux lourds et le diabète.(24)

La FE_{AU} est diminuée chez les patients qui souffrent d'HTA. Cela peut expliquer, au moins en partie, le taux élevé d'acide urique sérique chez les patients hypertendus.(27)

L'acide urique se comporte similairement au lithium au niveau rénal : il est presque complètement réabsorbé au niveau proximal. Il permettrait donc d'estimer la réabsorption proximale de sodium chez l'homme.(28)

La FE_{AU} est calculée à l'aide de la clairance de l'acide urique (Clairance AU) et du taux de filtration glomérulaire (TFG) : $FE_{AU} = \text{Clairance AU} / \text{TFG}$.

1.3) Objectifs

Le but de ce travail est de décrire la distribution de la FE_{Li} et de la FE_{AU} et d'analyser les associations de ces deux variables avec l'âge, le sexe, la consommation d'alcool, le tabagisme, la pression artérielle et l'indice de masse corporelle (IMC) dans l'étude Hercules. Ces résultats pourront servir à orienter des analyses plus poussées sur la relation de la FE_{Li} et de la FE_{AU} et les facteurs de risque cardiovasculaires dans l'étude Hercules.

2) METHODES

Dans l'étude Hercules, on a sélectionné au hasard un sous-groupe de participants de l'étude CoLaus (N=6188), qui sont un échantillon représentatif de la population caucasienne âgée entre 38-78 ans dans la ville de Lausanne en Suisse.(29) Les sujets pour l'étude Hercules ont été recrutés uniquement parmi les participants de l'étude CoLaus qui avaient donné leur accord pour être contactés ultérieurement pour d'autres études. Le nombre de participants à cette investigation était 437, dont 229 femmes et 208 hommes. Les sujets sont venus lors de 2 visites consécutives. Un questionnaire sur les médicaments prescrits, la consommation de tabac et d'alcool a été rempli. Une mesure de la pression artérielle pendant 24 heures et une récolte des urines de 24 heures, ainsi qu'une prise de sang ont été effectuées.

La tension artérielle a été mesurée avec un appareil automatique validé qui utilise la méthode oscillométrique (Omron HEM 907; Omron Healthcare Europe, Hoofddorp, the Netherlands).(30) L'HTA a été définie comme présente si la tension systolique était ≥ 140 mm Hg et/ou la tension diastolique ≥ 90 mm Hg ou si le participant prenait un traitement antihypertenseur.(29)

Les participants ont effectué une récolte d'urine sur 24 heures afin de déterminer la fonction rénale et les fractions d'excrétion du lithium et de l'acide urique, calculées de la manière suivante:

$FE_X = U_X P_{\text{créat}} / P_X U_{\text{créat}}$ (FE_X = fraction d'excrétion de X; U_X = concentration urinaire de X; $P_{\text{créat}}$ = concentration plasmatique de créatinine; P_X = concentration plasmatique de X; $U_{\text{créat}}$ = concentration urinaire de créatinine). Pour la récolte sur 24 heures, l'urine a été récoltée séparément pour le jour et la nuit, qui étaient définis par l'horaire où les participants se couchaient ou se levaient. Le sodium et le potassium urinaires ont été mesurés avec un photomètre à flamme (IL-93, Instrumentation Laboratory).(31) Les traces de lithium endogène ont été mesurées par spectrophotométrie d'absorption atomique.(32) Le TFG a été mesuré à l'aide de la clairance de la créatinine.

L'indice de masse corporelle (IMC ou BMI en anglais) est défini par le poids/taille², un IMC de ≥ 30 kg/m² indique l'obésité et un IMC de ≥ 25 kg/m² et < 30 kg/m² indique le surpoids.

Pour les analyses statistiques, le logiciel Stata 11.0 (StataCorp, College Station, TX) a été utilisé. La distribution de FE_{Li} et FE_{AU} a été décrite à l'aide de la médiane, des percentiles 25 et 75 et des valeurs extrêmes. Pour les autres variables, la moyenne et la déviation standard ont été utilisées comme mesure de tendance centrale et de dispersion, respectivement. Pour la comparaison entre groupes, le test des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées (Wilcoxon matched-pairs signed rank test), pour la comparaison entre FE_{Li} diurne et FE_{Li} nocturne et de FE_{AU} diurne et FE_{AU} nocturne, et le test de comparaison des médianes ont été utilisés pour les variables catégorielles. Le coefficient de corrélation de Spearman a été utilisé pour évaluer la relation entre les variables continues. Les box-plots ont été utilisés pour la description de la distribution du lithium et de l'acide urique selon l'âge, le sexe et la période de la journée (diurne versus nocturne). Les résultats des tests statistiques étaient jugés statistiquement significatifs pour un seuil de signification fixé à 0,05.

3) Résultats

3.1) Caractéristiques de l'échantillon de population étudié

L'étude Hercules comprenait 437 personnes, dont 229 femmes et 208 hommes, avec un âge de 57.2 ± 10.4 et de 56.1 ± 10.6 (moyenne \pm SD) respectivement. Le IMC (indice de masse corporelle ou BMI) était de 25.4 ± 4.9 chez les femmes et 26.7 ± 3.7 chez les hommes, la TA systolique moyenne mesurée sur 24 heures était de 116.1 ± 14.9 mmHg chez les femmes et 119.4 ± 13.9 mmHg chez les hommes.

Les caractéristiques cliniques et biologiques des participants sont présentées dans la Table 1.

Table 1) Caractéristiques cliniques de la population de l'étude Hercules.

	Tous		Hommes		Femmes		p-value
	moyenne	sd	moyenne	sd	moyenne	sd	
N	437		208		229		
Âge (an)	56.6	10.5	56.1	10.6	57.2	10.4	0.26
Poids (Kg)	74	14.4	81.4	12.4	67.3	12.7	<0.001
Taille (cm)	168.4	8.8	174.4	7.1	162.9	6.1	<0.001
IMC (kg/cm ²)	26.1	4.4	26.7	3.7	25.4	4.9	0.002
TA systolique diurne (mmHg)	120.9	15.1	122.8	14.8	119	15.2	0.01
TA diastolique diurne (mmHg)	80	9.4	81.2	10.5	78.8	8.1	0.009
TA systolique nocturne (mmHg)	105.3	15.3	106.6	13.4	104.1	16.9	0.1
TA diastolique nocturne (mmHg)	69.2	8.3	70.8	7.7	67.7	8.5	<0.001
TA systolique sur 24 heures (mmHg)	117.7	14.5	119.4	13.9	116.1	14.9	0.02
Ta diastolique sur 24 heures (mmHg)	77.7	8.7	79	9.3	76.6	7.8	0.003
Li sérum (umol/L)	0.36	0.24	0.34	0.2	0.37	0.27	0.3
Li urine jour (umol/L)	4.5	5.1	4.8	4.5	4.3	5.6	0.27
Li urine nuit (umol/L)	5	5.8	5.2	5.2	4.8	6.3	0.44
Li urine 24h(umol/L)	4.6	5	4.8	4.5	4.3	5.4	0.31
Clairance Li jour (mL/min)	12.9	8.6	13.5	8.6	12.3	8.6	0.17
Clairance Li nuit (mL/min)	13.3	9.2	15.2	10.1	11.4	7.9	<0.001
Clairance Li 24h (mL/min)	12.9	7.8	14	8.2	12	7.3	0.009
FE _{Li} jour (%)	13.7	8.7	12.7	8.2	14.6	9.2	0.03
FE _{Li} nuit (%)	13.5	8	12.8	7.3	14.1	8.6	0.09
FE _{Li} 24h (%)	13.7	8.2	12.7	7.4	14.7	8.8	0.01
AU sérum (umol/L)	321	86.1	357	85	286	72	<0.001
AU urine jour(mmol/L)	1507	849	1598	946	1421	737	0.03
AU urine nuit (mmol/L)	1204	802	1259	886	1154	714	0.18
AU urine 24h(mmol/L)	1377	721	1442	799	1316	635	0.07
Clairance AU jour (mL/min)	5.7	3.6	5.1	3.4	6.3	3.7	<0.001
Clairance AU nuit (mL/min)	4.5	3.4	4.2	3.4	4.7	3.3	0.22
Clairance AU 24h (mL/min)	5.3	3.1	4.8	3.1	5.7	3.1	0.002
FE _{AU} jour (%)	6.9	7.6	4.8	3.5	8.9	9.7	<0.001
FE _{AU} nuit(%)	5	3.9	3.9	2.9	6.1	4.3	<0.001
FE _{AU} 24h(%)	6	4.9	4.44	2.94	7.5	5.8	<0.001

Les résultats sont exprimés selon moyenne \pm sd (déviation standard). Pour le lithium sérique, les valeurs outliers ont été exclues (au delà de 2 umol/L).

La prévalence de l'HTA dans la population de l'étude Hercules était 33%, la prévalence du diabète était 8%, la prévalence de l'obésité était 15.3%, la prévalence du tabagisme était 23%.

Le lithium sérique était similaire dans les deux sexes, avec des valeurs légèrement plus élevées chez les femmes. La clairance du lithium était plus élevée chez les hommes que chez les femmes. La FE_{Li} était plus élevée chez les femmes que chez les hommes, surtout le jour.

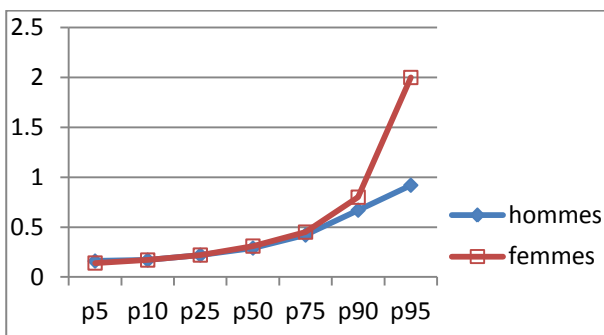
L'acide urique sérique était plus élevé chez les hommes que chez les femmes. La clairance de l'acide urique et la FE_{AU} étaient plus élevées chez les femmes que chez les hommes.

3.2) Description de la distribution du lithium et de l'acide urique

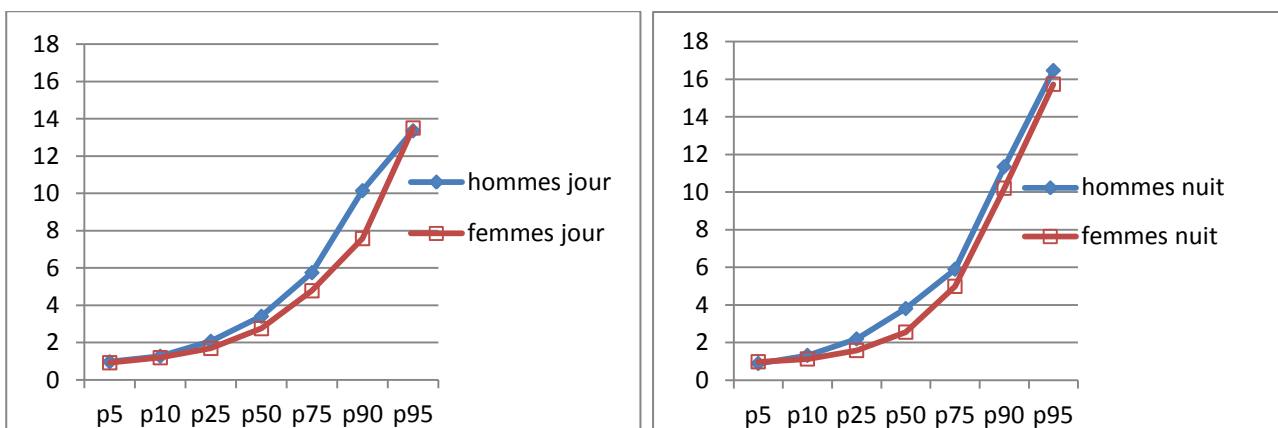
3.2.1) Distribution des phénotypes reliés au lithium endogène, par sexe et par groupe d'âge

La distribution du lithium sérique est similaire chez les hommes et chez les femmes, sauf au-delà du percentile 90 (Graphique 1). La concentration urinaire de lithium est semblable chez les hommes et les femmes, le jour et la nuit (Graphique 2). La distribution de l'excrétion urinaire absolue de lithium est semblable chez les hommes et les femmes, mais l'excrétion urinaire absolue est légèrement plus élevée le jour que la nuit (Graphique 3). La clairance du lithium est pratiquement identique chez les hommes et chez les femmes le jour, tandis qu'elle tend à être plus élevée chez les hommes que chez les femmes la nuit (Graphique 4). La fraction d'excrétion du lithium est légèrement plus élevée chez les femmes que chez les hommes, le jour et la nuit (Graphique 5). Le lithium sérique tend à augmenter avec l'âge plus chez les hommes que chez les femmes (Graphique 6). On ne constate pas de tendance claire de la concentration urinaire (Graphiques 7 et 8), ni de l'excrétion urinaire absolue (Graphiques 9 et 10) de lithium avec l'âge, ni chez les femmes ni chez les hommes. La clairance du lithium tend à diminuer avec l'âge chez les hommes et chez les femmes (Graphiques 11 et 12), ce qui n'est pas le cas de la FE_{Li} qui reste plutôt stable avec l'âge (Graphiques 13 et 14).

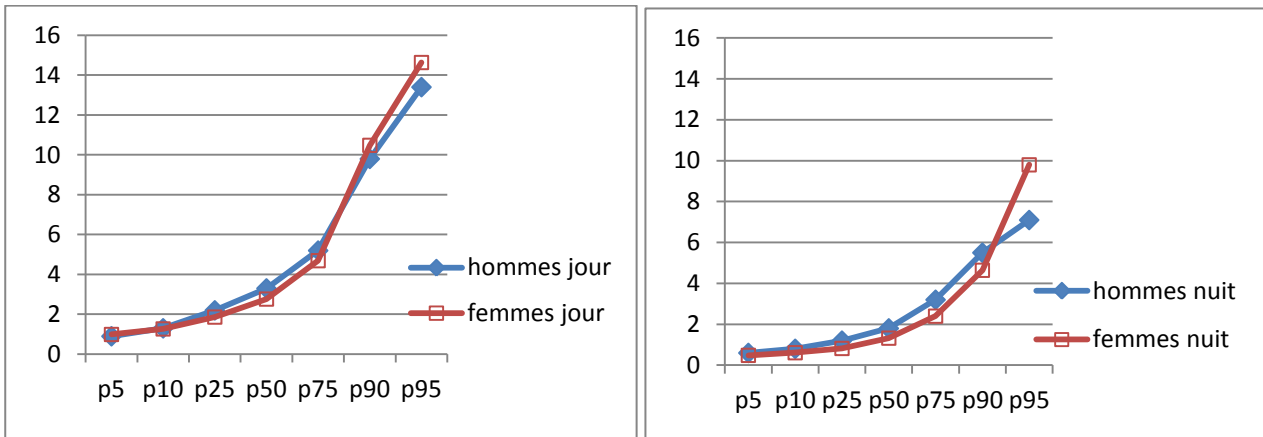
Graphique 1) Distribution du lithium sérique (umol/L) par sexe.



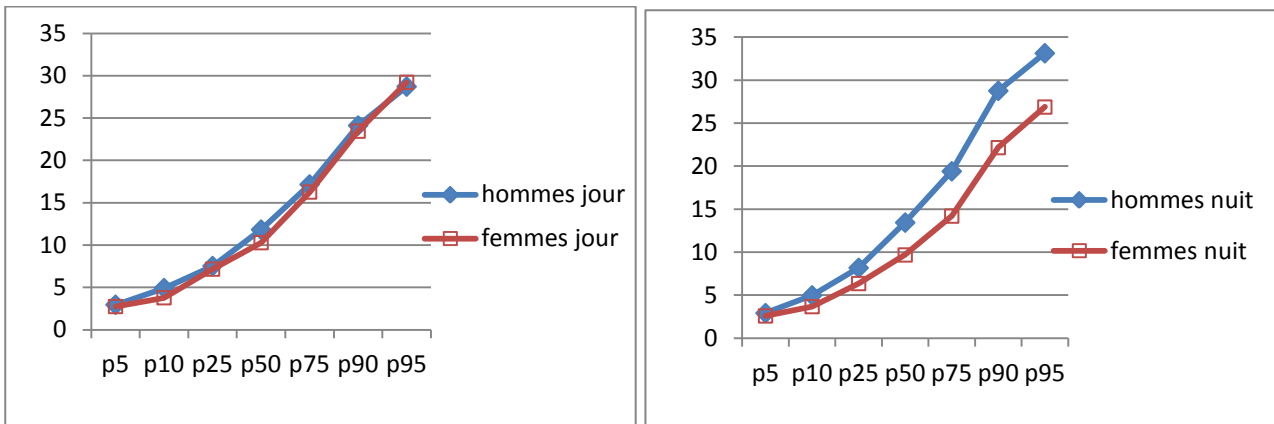
Graphique 2) Distribution du lithium urinaire (umol/L) diurne et nocturne par sexe.



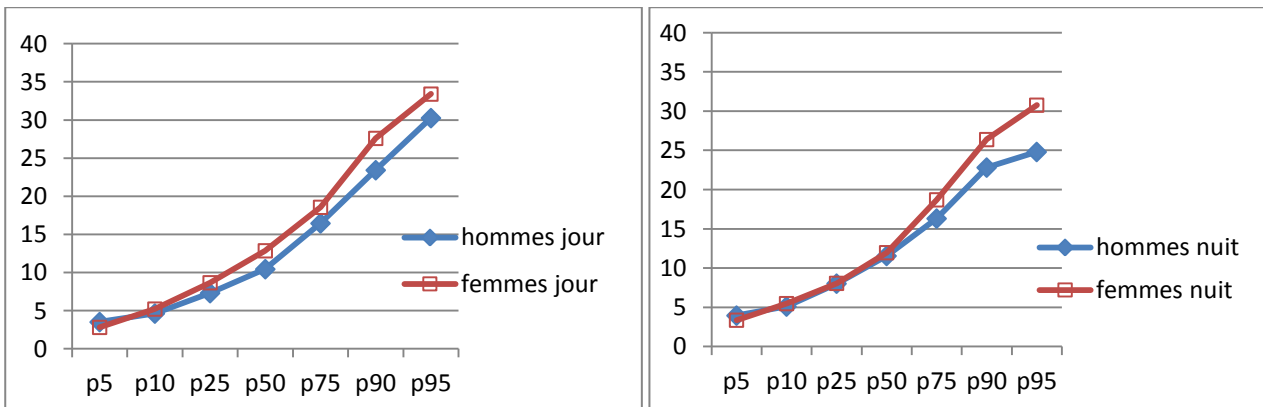
Graphique 3) Distribution de l'excrétion urinaire absolue de lithium (umol) diurne et nocturne par sexe.



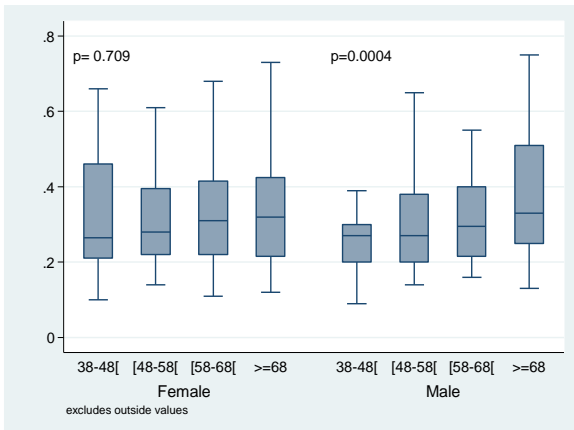
Graphique 4) Distribution de la clairance du lithium (mL/min) diurne et nocturne par sexe.



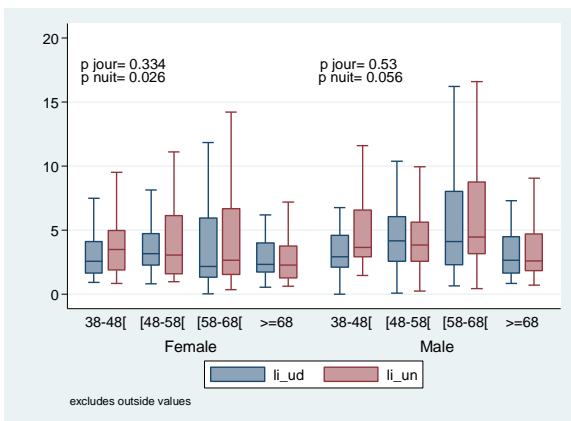
Graphique 5) Distribution de la fraction d'excrétion du lithium (%) diurne et nocturne par sexe.



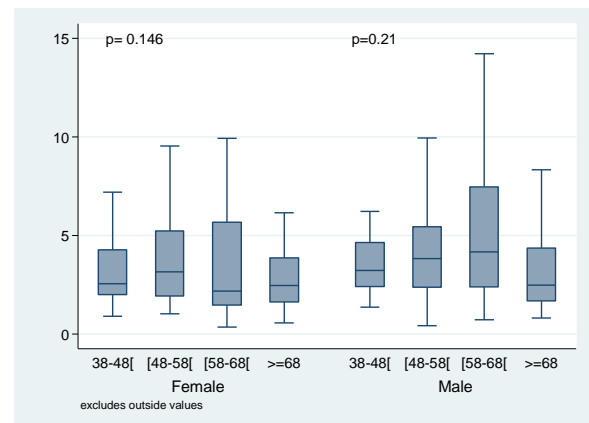
Graphique 6) Distribution du lithium sérique par sexe et par catégorie d'âge.



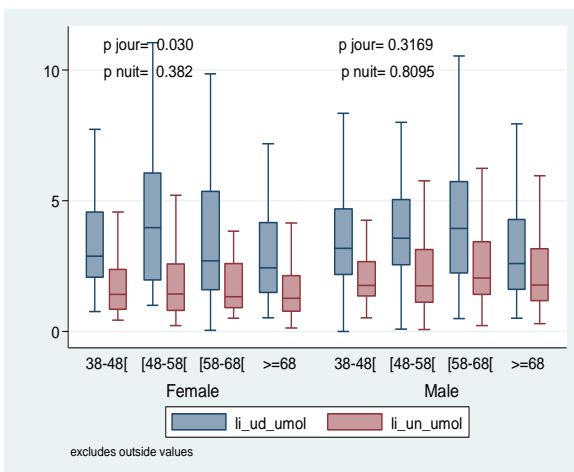
Graphique 7) Distribution du lithium urinaire diurne et nocturne par sexe et par catégorie d'âge.



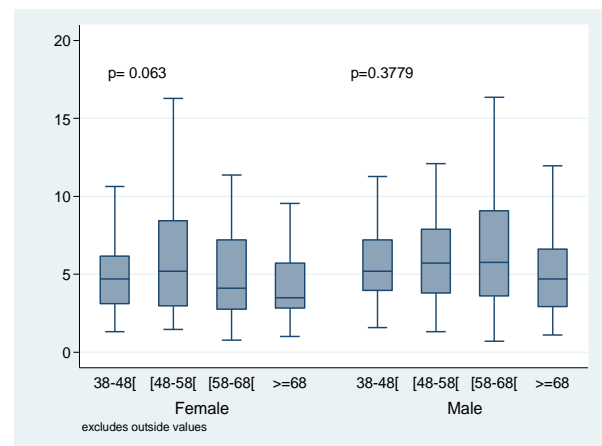
Graphique 8) Distribution du lithium urinaire sur 24 heures par sexe et par catégorie d'âge.



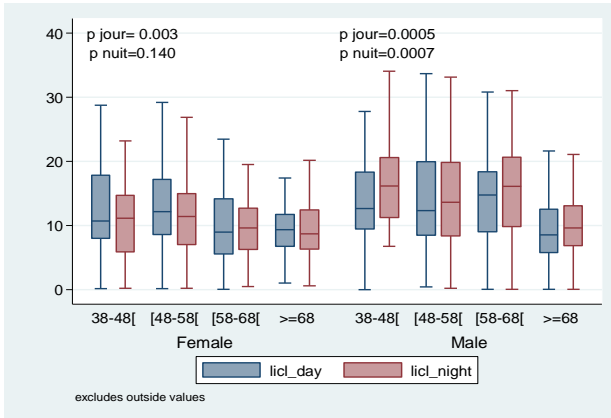
Graphique 9) Distribution de l'excrétion urinaire absolue de lithium (umol) diurne et nocturne par sexe et par catégorie d'âge.



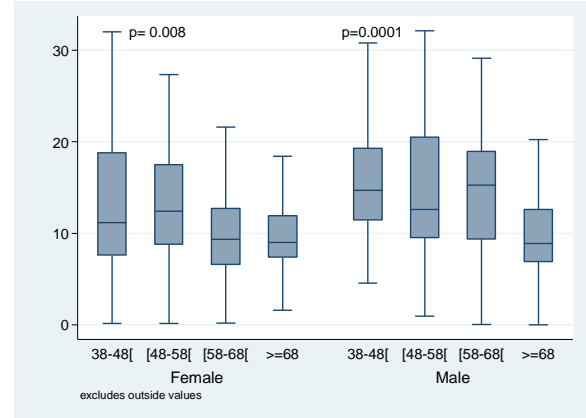
Graphique 10) Distribution de l'excrétion urinaire absolue de lithium(umol) sur 24 heures par sexe et par catégorie d'âge.



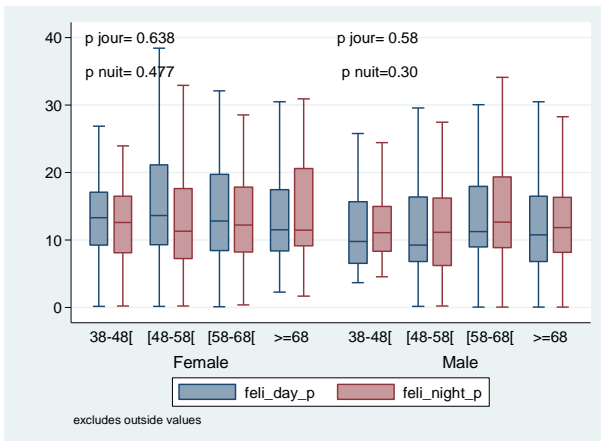
Graphique 11) Distribution de la clairance du lithium diurne et nocturne par sexe et par catégorie d'âge.



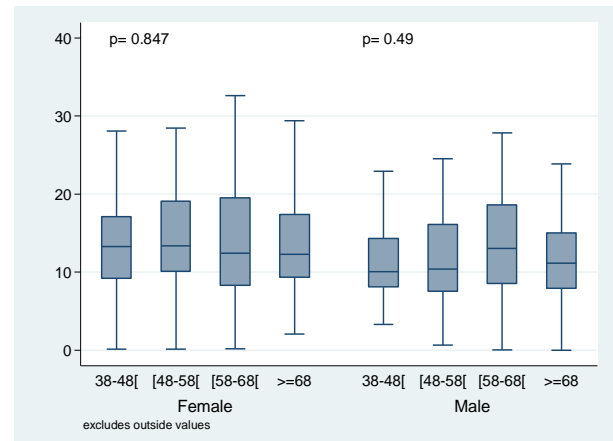
Graphique 12) Distribution de la clairance du lithium sur 24 heures par sexe et par catégorie d'âge.



Graphique 13) Distribution de la fraction d'excrétion du lithium diurne et nocturne par sexe et par catégorie d'âge.



Graphique 14) Distribution de la fraction d'excrétion du lithium sur 24 heures par sexe et par catégorie d'âge.

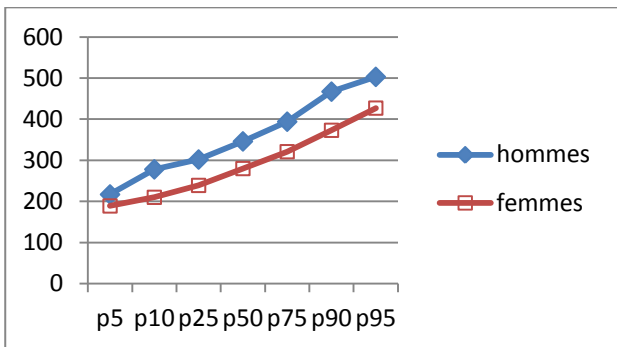


3.2.2) Distribution des phénotypes liés à l'acide urique, par sexe et par groupe d'âge

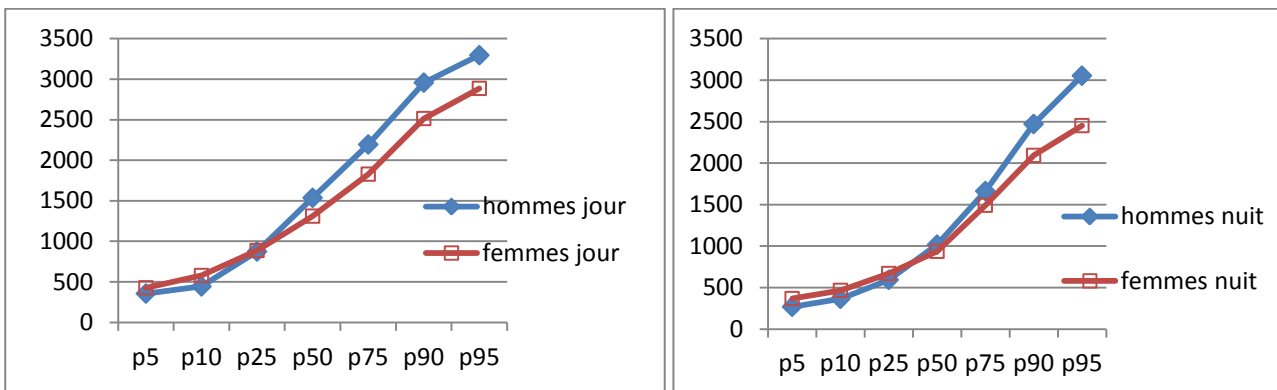
L'acide urique sérique est plus élevé chez les hommes que chez les femmes (Graphique 15). La concentration urinaire de l'acide urique est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, le jour et la nuit (Graphique 16). L'excrétion urinaire absolue de l'acide urique est plus élevée chez les hommes et les femmes et elle est plus élevée le jour que la nuit (Graphique 17). La clairance de l'acide urique est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, surtout le jour, tandis que la clairance nocturne est assez semblable chez les hommes et chez les femmes (Graphique 18). La FE_{AU} est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, le jour et la nuit (Graphique 19). L'acide urique sérique tend à augmenter avec l'âge, surtout chez les femmes (Graphique 20).

La concentration urinaire de l'acide urique tend à diminuer avec l'âge chez les femmes et chez les hommes (Graphiques 21 et 22), ainsi que l'excrétion urinaire absolue de l'acide urique (Graphiques 23 et 24). La clairance de l'acide urique tend à diminuer avec l'âge chez les hommes et chez les femmes (Graphiques 25 et 26). La FE_{AU} diminue avec l'âge chez les femmes, tandis que cette tendance n'est pas aussi évidente chez les hommes (Graphiques 27 et 28).

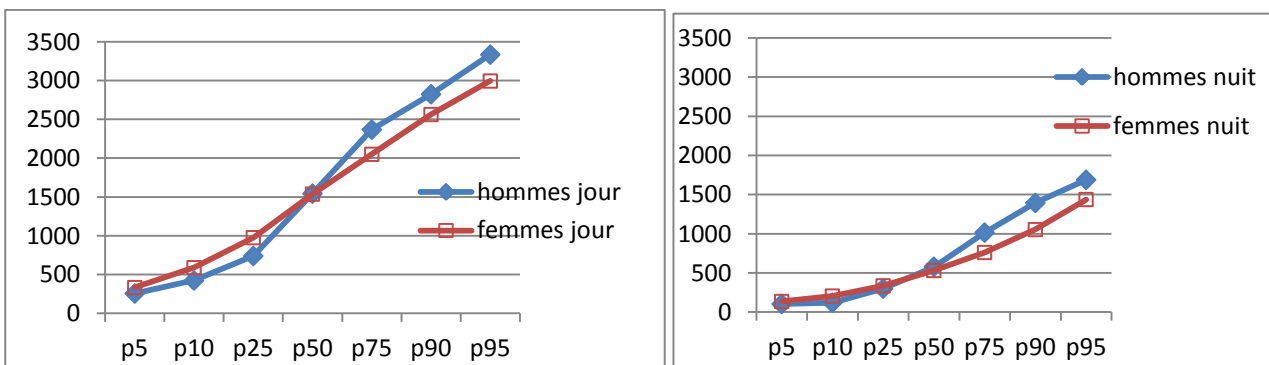
Graphique 15) Distribution de l'acide urique sérique (umol/L) par sexe.



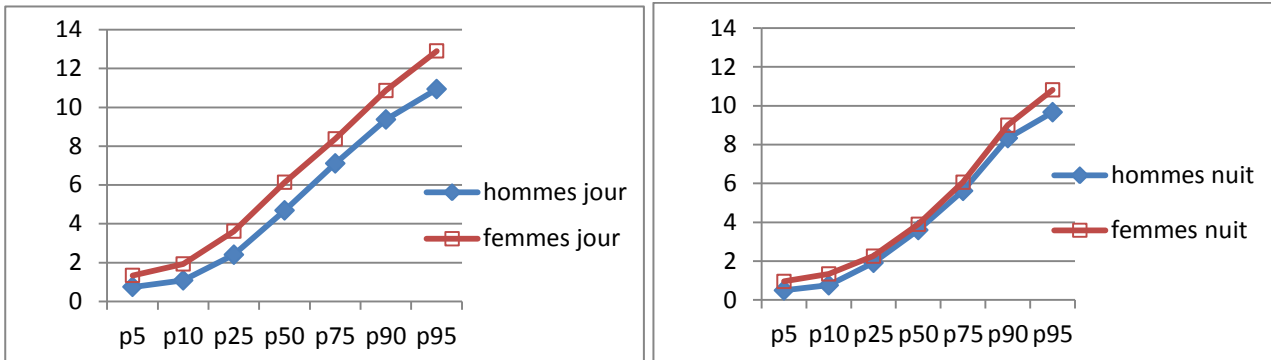
Graphique 16) Distribution de l'acide urique urinaire (mmol/L) diurne et nocturne par sexe.



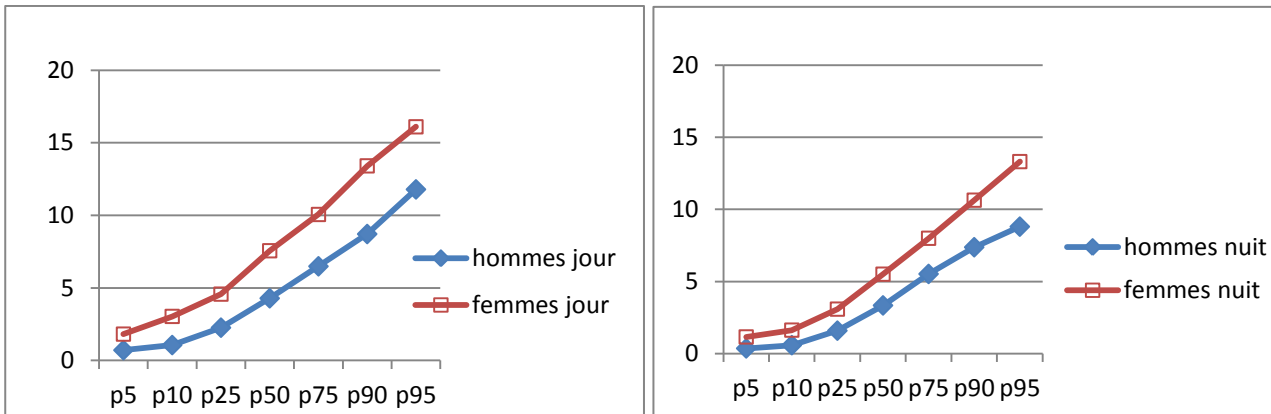
Graphique 17) Distribution de la excrétion urinaire absolue d'acide urique (mmol) diurne et nocturne par sexe.



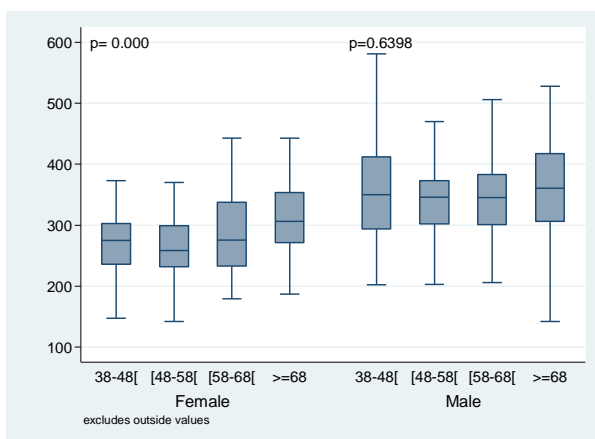
Graphique 18) Distribution de la clairance de l'acide urique (mL/min) diurne et nocturne par sexe.



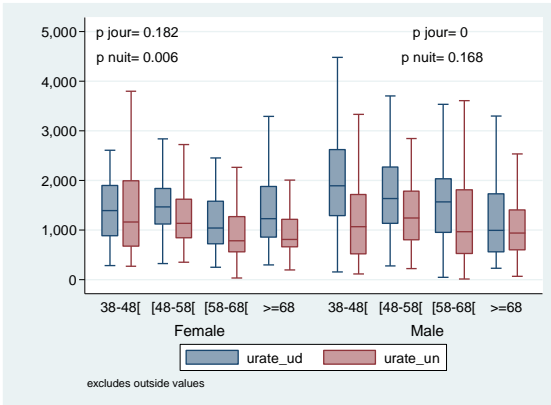
Graphique 19) Distribution de la fraction d'excrétion de l'acide urique (%) diurne et nocturne par sexe.



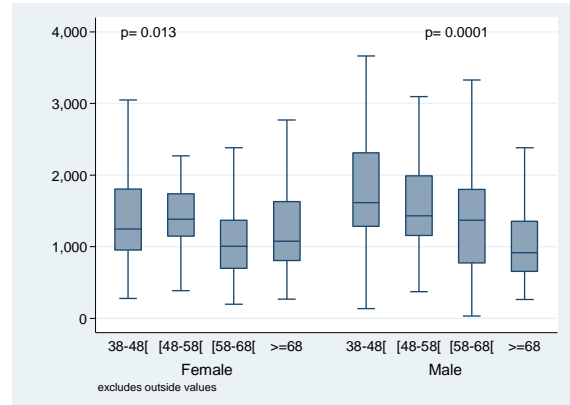
Graphique 20) Distribution de l'acide urique sérique par sexe et par catégorie d'âge.



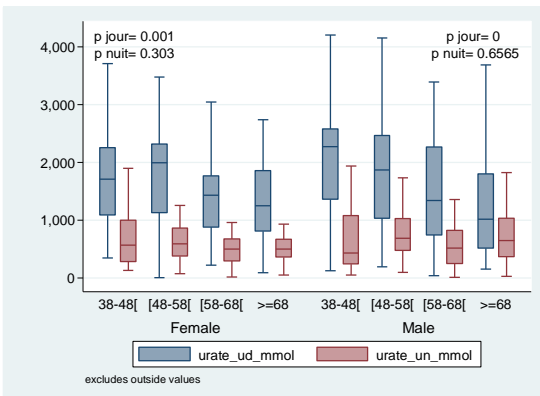
Graphique 21) Distribution de l'acide urique urinaire diurne et nocturne par sexe et par catégorie d'âge.



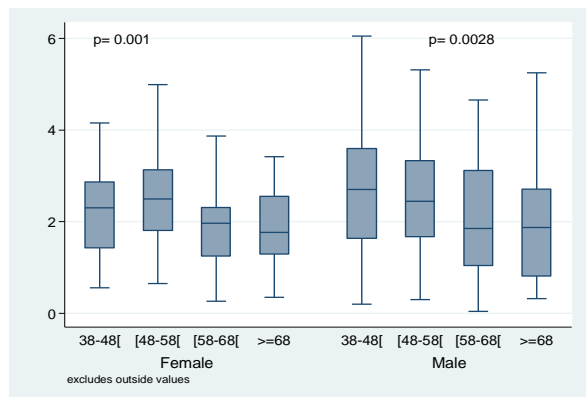
Graphique 22) Distribution de l'acide urique urinaire sur 24 heures par sexe et par catégorie d'âge.



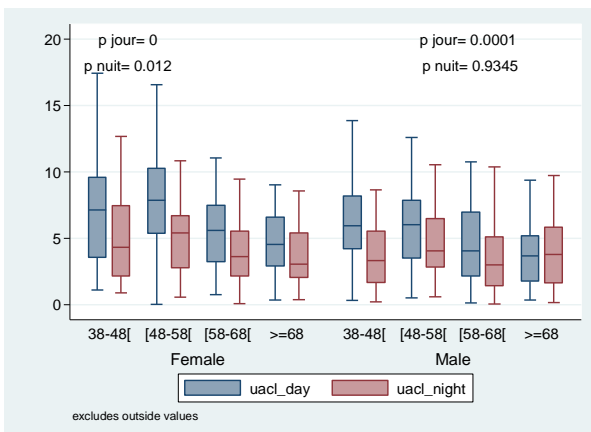
Graphique 23) Distribution de l'excrétion urinaire absolue de l'acide urique (mmol) diurne et nocturne par sexe et par catégorie d'âge.



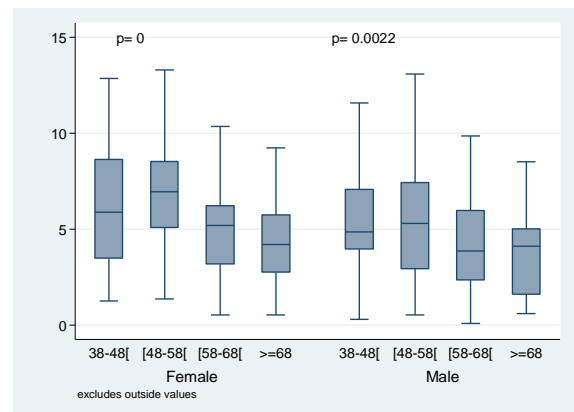
Graphique 24) Distribution de l'excrétion urinaire absolue de l'acide urique (mmol) sur 24 heures par sexe et par catégorie d'âge.



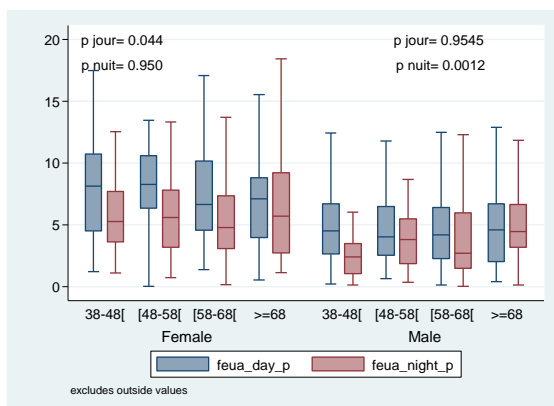
Graphique 25) Distribution de la clairance de l'acide urique diurne et nocturne par sexe et par catégorie d'âge.



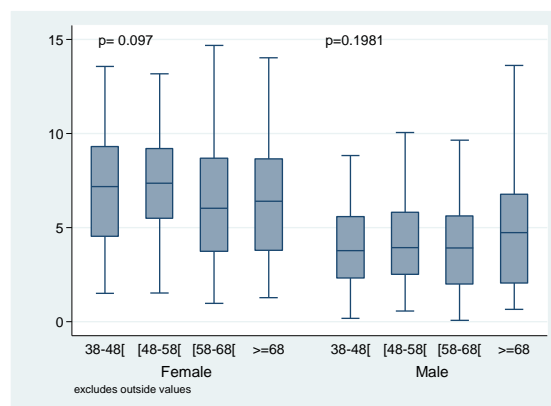
Graphique 26) Distribution de la clairance de l'acide urique sur 24 heures par sexe et par catégorie d'âge.



Graphique 27) Distribution de la fraction d'excrétion de l'acide urique diurne et nocturne par sexe et par catégorie d'âge.



Graphique 28) Distribution de la fraction d'excrétion de l'acide urique sur 24 heures par sexe et par catégorie d'âge.



3.3) Analyses statistiques

Afin de rechercher des associations entre les différentes variables, j'ai effectué des tests statistiques, notamment le test de corrélation de Spearman, le test de comparaison des médianes et le test des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées. Avec le test de corrélation de Spearman, j'ai cherché d'abord des associations entre la FE_{Li} et des variables continues comme l'âge, le IMC, la TA et la consommation d'alcool (vin ou bière). Ensuite, j'ai cherché des corrélations entre la FE_{Li} et les fractions d'excrétions du sodium, du potassium et de l'acide urique. Le test de comparaison des médianes, qui est un test non paramétrique pour échantillons indépendants, a permis de mesurer l'association entre la FE_{Li} et des variables non appariées et discrètes comme l'HTA, le diabète, l'obésité et le tabagisme. Finalement, le test des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées, qui est un test non paramétrique peu influencé par les valeurs énormes (« outliers »), a permis de comparer la FE_{Li} diurne à la FE_{Li} nocturne en les mettant en relation avec des variables catégorielles, avec le but de trouver des différences et de faire des constatations ou des hypothèses sur les associations entre ces variables.

3.3.1) Lithium

Table 2) Test de corrélation de Spearman entre FE_{Li} diurne, nocturne et sur 24 heures et différentes variables continues.

	Hommes			Femmes		
	FE_{Li} jour	FE_{Li} nuit	FE_{Li} 24h	FE_{Li} jour	FE_{Li} nuit	FE_{Li} 24h
Age (ans)	0.06 (0.38)	0.07 (0.31)	0.07 (0.33)	-0.06 (0.44)	0.04 (0.60)	-0.03 (0.70)
IMC (kg/m^2)	-0.06 (0.40)	-0.05 (0.50)	-0.07 (0.33)	-0.11 (0.1)	-0.10 (0.14)	-0.09 (0.16)
TA moyenne Jour (mmHg)	0.12 (0.08)	0.10 (0.12)	0.15 (0.03)	-0.01 (0.86)	-0.06 (0.40)	-0.008 (0.90)
TA moyenne Nuit (mmHg)	0.09 (0.20)	0.07 (0.33)	0.10 (0.16)	-0.20 (0.005)	-0.13 (0.07)	-0.16 (0.03)
Bière (nbre verres/jour lu-ve)	0.06 (0.43)	0.02 (0.82)	0.06 (0.34)	0.11 (0.12)	0.04 (0.54)	0.09 (0.21)
Vin (nbre verres/jour lu-ve)	0.01 (0.80)	0.04 (0.52)	0.03 (0.70)	0.04 (0.52)	-0.01 (0.83)	0.05 (0.50)

Les valeurs sont les coefficients de corrélation de Spearman (valeur de P pour l'hypothèse H_0 d'une absence de corrélation). Pour le IMC les outliers >45 ont été exclus de l'analyse.

Table 3) Test de comparaison des médianes entre FE_{Li} diurne, nocturne et 24 h et différentes variables discrètes.

		Hommes					Femmes				
		Absent		Présent		P*	Absent		Présent		P*
		N	Médiane	N	Médiane		N	Médiane	N	Médiane	
FE_{Li} jour (%)	HTA	127	10.2	64	11.2	0.5	135	12.8	62	12.8	0.96
	Diabète	182	11	18	6.8	0.003	197	12.9	6	10.5	0.41
	Obésité	169	11.2	31	8.7	0.01	173	13.4	30	11.2	0.12
	Tabagisme	144	10.4	55	10.2	0.9	165	13.7	37	9.6	0.2
FE_{Li} nuit (%)	HTA	126	12.2	62	10.3	0.21	138	12.6	63	10.9	0.1
	Diabète	179	12.2	18	9.1	0.001	201	12.1	6	10.6	0.1
	Obésité	166	12.5	31	9	0.001	177	12.1	30	11.1	0.25
	Tabagisme	143	11.3	53	12.3	0.42	167	11.9	39	10.5	0.86
FE_{Li} 24h (%)	HTA	127	10.5	63	11.4	0.88	136	13.7	61	12.4	0.47
	Diabète	181	11.6	18	8	0.001	197	13.1	6	10.6	0.41
	Obésité	168	12.4	31	8.9	0.004	174	13.4	29	11.9	0.17
	Tabagisme	145	10.5	53	11.5	0.26	164	13.4	38	10.7	0.15

* valeur de P pour un test de la médiane. Les données sont les médianes de FE_{Li} par catégorie.

Un IMC plus grand est associé à une FE_{Li} plus basse dans les deux sexes. Il y a une corrélation négative entre TA et FE_{Li} chez les femmes et surtout pendant la nuit (table 2). Chez les hommes, la présence de diabète et d'obésité est associée à des valeurs significativement moindres des médianes de la FE_{Li} diurne et nocturne (table 3). Chez les femmes in n'y a pas de différences

significatives des médianes en présence de diabète ou obésité. La présence d'HTA et le tabagisme ne sont pas associés à des différences significatives des médianes de la FE_{Li}.

3.3.2) Acide urique

Table 4) Test de corrélation de Spearman entre FE_{AU} diurne, nocturne et sur 24 heures et différentes variables continues.

	Hommes			Femmes		
	FE _{AU} jour	FE _{AU} nuit	FE _{AU} 24h	FE _{AU} jour	FE _{AU} nuit	FE _{AU} 24h
Age (ans)	0.01 (0.87)	0.2 (0.003)	0.09 (0.21)	-0.09 (0.19)	0.04 (0.56)	-0.06 (0.33)
IMC (kg/m ²)	-0.24 (<0.001)	-0.19 (0.007)	-0.25 (<0.001)	-0.23 (<0.001)	-0.14 (0.03)	-0.23 (<0.001)
TA moyenne jour (mmHg)	0.06 (0.35)	-0.12 (0.09)	0.008 (0.91)	-0.13 (0.06)	-0.11 (0.09)	-0.14 (0.04)
TA moyenne nuit (mmHg)	0.05 (0.47)	0.02 (0.72)	0.04 (0.53)	-0.18 (0.008)	-0.1 (0.13)	-0.17 (0.016)
Bière (nbre verres/jour lu-ve)	-0.04 (0.54)	-0.05 (0.49)	-0.05 (0.5)	0.03 (0.65)	-0.06 (0.33)	0.02 (0.78)
Vin (nbre verres/jour lu-ve)	0.02 (0.76)	0.13 (0.06)	0.07 (0.33)	-0.01 (0.81)	-0.1 (0.12)	-0.04 (0.49)

Les valeurs sont les coefficients de corrélation de Spearman (valeur de P pour l'hypothèse H₀ d'une absence de corrélation). Pour le IMC les outliers >45 ont été exclus de l'analyse.

Table 5) Test de comparaison des médianes entre FE_{AU} diurne, nocturne et 24 h et différentes variables discrètes.

		Hommes					Femmes				
		Absent		Présent		P*	Absent		Présent		P*
		N	Médiane	N	Médiane		N	Médiane	N	Médiane	
FE _{AU} jour (%)	HTA	129	3.9	67	4.7	0.1	143	8.1	65	6.3	0.01
	Diabète	187	4.5	18	3.3	0.05	209	7.6	6	4.3	0.41
	Obésité	173	4.5	32	2.8	0.06	184	7.8	31	5	0.01
	Tabagisme	148	4.3	56	4.2	1	175	7.4	39	7.9	0.37
FE _{AU} nuit (%)	HTA	125	2.8	66	4.3	0.03	145	5.7	65	4.2	0.1
	Diabète	183	3.3	17	4	0.8	211	5.5	6	2.8	0.14
	Obésité	168	3.4	32	2.8	0.44	186	5.6	31	4.4	0.34
	Tabagisme	145	3.3	54	3.5	0.72	176	5.5	40	5.5	0.73
FE _{AU} 24h (%)	HTA	126	3.7	66	4.6	0.13	142	7.3	64	5.7	0.007
	Diabète	184	4.2	17	3.2	0.21	206	6.8	6	3.7	0.4
	Obésité	169	4.4	32	3	0.06	182	7.1	30	4.2	0.02
	Tabagisme	146	4.2	54	4	0.75	172	6.8	39	6.6	0.88

* valeur de P pour un test de la médiane. Les données sont les médianes de FE_{AU} par catégorie.

Dans les deux sexes, il y a une corrélation négative entre la FE_{AU} et l'IMC (significative, $p < 0.001$) et la consommation d'alcool (table 4). Un IMC plus grand et une consommation élevée d'alcool, vin chez les femmes et bière chez les hommes, sont donc associés à une FE_{AU} plus basse. Il y a une corrélation négative mais non significative entre TA et FE_{AU} , chez les deux sexes. Chez les femmes, il y a une différence significative ($p < 0.05$) des médianes de la FE_{AU} diurne et sur 24 heures en présence de HTA et obésité, avec des valeurs moindres de la FE_{AU} en présence de ces pathologies (table 5).

3.3.3) FE_{Li} versus FE_{AU}

Table 6) Test de corrélation de Spearman entre FE_{Li} diurne, nocturne et sur 24 heures et FE_{Na} , FE_K , FE_{AU} diurnes, nocturnes et sur 24 heures.

	Hommes			Femmes		
	FE_{Li} jour	FE_{Li} nuit	FE_{Li} 24h	FE_{Li} jour	FE_{Li} nuit	FE_{Li} 24h
FE_{Na} jour	0.33 (<0.001)	0.24 (<0.001)	0.31 (<0.001)	0.33 (<0.001)	0.3 (<0.001)	0.36 (<0.001)
FE_{Na} nuit	0.3 (<0.001)	0.37 (<0.001)	0.35 (<0.001)	0.12 (0.09)	0.375 (<0.001)	0.2 (0.003)
FE_{Na} 24h	0.36 (<0.001)	0.33 (<0.001)	0.38 (<0.001)	0.31 (<0.001)	0.31 (<0.001)	0.36 (<0.001)
FE_K jour	0.35 (<0.001)	0.29 (<0.001)	0.34 (<0.001)	0.35 (<0.001)	0.25 (<0.001)	0.36 (<0.001)
FE_K nuit	0.27 (<0.001)	0.28 (<0.001)	0.3 (<0.001)	0.17 (0.02)	0.27 (<0.001)	0.21 (0.003)
FE_K 24h	0.33 (<0.001)	0.3 (<0.001)	0.35 (<0.001)	0.27 (<0.001)	0.23 (0.004)	0.28 (<0.001)
FE_{AU} jour	0.27 (<0.001)	0.15 (0.03)	0.23 (0.001)	0.28 (<0.001)	0.18 (0.01)	0.28 (<0.001)
FE_{AU} nuit	0.16 (0.03)	0.28 (<0.001)	0.18 (0.009)	0.1 (0.13)	0.26 (<0.001)	0.17 (0.01)
FE_{AU} 24h	0.24 (<0.001)	0.2 (0.006)	0.24 (<0.001)	0.26 (<0.001)	0.24 (<0.001)	0.29 (<0.001)

Les valeurs sont les coefficients de corrélation de Spearman (valeur de P pour l'hypothèse H_0 d'une absence de corrélation).

Table 7) Test des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées.

	FE_{Li} jour (%)			FE_{Li} nuit (%)			FE_{AU} jour (%)			FE_{AU} nuit (%)		
	N	Médiane	Médiane	P**	N	Médiane	Médiane	P**	N	Médiane	Médiane	P**
Tous	396	13.7	13.5	0.35	415	6.9	5.0	<0.001				
Femmes	200	12.7	11.9	0.03	215	7.5	5.5	<0.001				
Hommes	196	10.4	11.6	0.34	200	4.3	3.3	<0.001				
Normotendus	258	11.1	12.3	0.8	268	6.2	4.6	<0.001				
Hypertendus	123	11.5	10.8	0.2	131	5.3	4.2	<0.001				
Non-diabétiques	372	11.7	12.1	0.14	392	6.2	4.6	<0.001				
Diabétiques	24	8.1	9.5	0.006	23	3.3	3.1	0.73				
Non-obèses	336	12.1	12.3	0.13	352	6.3	4.6	<0.001				
Obèses	60	9.9	9.7	0.27	63	4.0	3.5	0.09				
Non-fumeurs	304	12.1	11.8	0.15	320	6.1	4.5	<0.001				
Fumeurs	90	10.1	11.7	0.41	93	4.9	4.3	<0.001				

** valeur de P pour un test des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées (Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test)

Il y a une corrélation positive et significative entre FE_{Li} , FE_{Na} , FE_K , FE_{AU} avec une association plus forte entre FE_{Li} sur 24 heures et FE_{Na} sur 24 heures (coefficient de corrélation de Spearman $r = 0.38$, $p < 0.001$) (table 6). Dans le test des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées, il y a toujours une différence significative entre FE_{AU} diurne et nocturne, sauf chez les sujets diabétiques. En revanche, il y a une différence significative entre la FE_{Li} diurne et nocturne uniquement chez les sujets diabétiques (table 7).

4) DISCUSSION

4.1) Lithium

4.1.1) Distribution de la FE_{Li} selon le sexe et les groupes d'âge

Dans cette étude de population basée sur des Caucasiens de la ville de Lausanne âgés entre 38-78, il y a une corrélation très faible entre FE_{Li} et âge, ce qu'on avait déjà remarqué dans les tableaux et les graphiques décrites auparavant, où on voyait que la FE_{Li} ne varie presque pas avec l'âge (cfr graphiques 13-14, page 17). Il n'y a pas non plus de grandes variations de la FE_{Li} selon le sexe, avec des valeurs légèrement plus grandes chez les femmes par rapport aux hommes. Il y a une corrélation forte et significative ($p < 0.001$) entre FE_{Li} jour, nuit et 24h et FE_{Na} jour, nuit, 24h ; chez les hommes elle est plus grande pour la FE_{Li} 24 heures, pour les femmes pour la FE_{Li} jour (table 6). On s'attend à cela vu que la FE_{Li} est un marqueur de la réabsorption proximale du sodium et donc de la FE_{Na} . On remarque une corrélation modérée entre la FE_{Li} , la FE_K et la FE_{AU} , chez les hommes et chez les femmes. En effet, l'acide urique se comporte de façon analogue au lithium au niveau du tubule proximal.

Dans le test des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées (table 7), on voit qu'il n'y a pas de différence significative entre la FE_{Li} diurne et la FE_{Li} nocturne dans les deux sexes.

4.1.2) FE_{Li} versus TA, IMC, âge, alcool

Il y a une corrélation négative plutôt faible et non significative entre IMC et FE_{Li} , chez les hommes et chez les femmes (table 2).

Chez les hommes on retrouve des corrélations positives faibles et pas très significatives entre FE_{Li} et TA moyenne diurne, tandis que pour la TA moyenne nocturne on retrouve des corrélations positives très faibles et non significatives. Chez les femmes les corrélations sont négatives et plus fortes et significatives pour la TA moyenne nocturne seule. Il faut noter que les hormones sexuelles féminines ont une influence sur l'excrétion rénale de sodium et donc sur la sensibilité au sel. Cela pourrait expliquer pourquoi les femmes en ménopause ont une incidence plus élevée des

maladies cardiovasculaires et pourquoi les femmes en pré-ménopause ont un taux de progression faible des maladies rénales.(33)

Il n'y a pas de corrélation forte ni significative entre FE_{Li} et consommation d'alcool chez les hommes et chez les femmes.

4.1.3) FE_{Li} versus HTA, diabète, obésité, tabagisme

Dans le test de comparaison des médianes, la FE_{Li} est significativement plus basse en présence de diabète et d'obésité chez les hommes, mais il n'y a pas de résultats significatifs chez les femmes (table 3). Strazzullo et coll. ont démontré une corrélation négative entre FE_{Li} et obésité dans le cadre de l'étude de population Olivetti (mené à Naples, en Italie), suggérant une augmentation de la réabsorption de sodium chez les patients obèses qui pourrait contribuer au développement d'une HTA sensible au sel, mais il faut noter que dans cette étude on a mesuré la FE_{Li} exogène.(28)

La FE_{Li} (du lithium endogène) a été employée par Burnier et coll. pour démontrer la régulation anormale de l'excrétion de sodium au niveau du tubule proximal chez les patients hypertendus sensibles au sel, c'est-à-dire que lorsqu'ils reçoivent un régime riche en sel, la FE_{Li} baisse. Cela suggère que ce type de patients hypertendus n'adapte pas correctement la réabsorption proximale de sodium lors d'un régime riche en sel. Au contraire, les hypertendus résistants au sel sont capables d'augmenter la FE_{Li} sous un régime riche en sel.(34)

Dans le test des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées (table 7), on remarque que la FE_{Li} diurne est plus petite que la FE_{Li} nocturne uniquement chez les diabétiques, avec une différence significative ($p < 0.05$). Par contre, il n'y a pas de différence significative chez les sujets hypertendus. Barbato et coll. ont étudié l'association entre FE_{Li} (endogène) et syndrome métabolique dans trois groupes ethniques différents (Caucasiens, Africains et Sud-Asiatiques), et ils ont trouvé que chez les Caucasiens la FE_{Li} était inversement associée à la glycémie à jeûne, indiquant qu'une augmentation de la réabsorption proximale de sodium était associée à une résistance à l'insuline plus importante.(35) La différence significative entre FE_{Li} diurne et nocturne chez les diabétiques trouvée dans le test des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées (table 7), où la FE_{Li} nocturne est plus élevée, peut être expliquée par l'effet de l'altération du métabolisme du glucose sur la réabsorption proximale du sodium et par le fait que l'insuline a un effet antinatriurétique.(28) Barbato et coll. ont confirmé qu'une FE_{Li} plus basse était associée aux caractéristiques du syndrome métabolique chez les sujets Caucasiens et dans les deux sexes, indépendamment des facteurs confondants comme le tabagisme, la prise de médicaments et l'exercice physique. Cependant, chez les sujets d'origine africaine ou sud-asiatique cette association était moins claire ou absente.(35)

Chez les femmes qui consomment du tabac, la FE_{Li} du jour, de la nuit et sur 24 heures est plus basse, mais les résultats ne sont pas significatifs (table 3).

4.2)Acide urique

4.2.1) Distribution de la FE_{AU} selon le sexe et les groupes d'âge

La FE_{AU} est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, mais chez les femmes on remarque une diminution de la FE_{AU} avec l'âge tandis que chez les hommes elle augmente avec l'âge. En effet, les estrogènes ont des propriétés uricosuriques, ce qui explique la diminution de la FE_{AU} chez les femmes en ménopause et donc avec l'âge.(23)

Dans le test des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées (table 7), on voit qu'il y a une différence significative entre la FE_{AU} diurne et la FE_{AU} nocturne chez les hommes et chez les femmes.

4.2.2) FE_{AU} versus TA, IMC, âge, alcool

La corrélation négative plus forte et significative est celle entre FE_{AU} et IMC, chez les hommes et chez les femmes (table 4). Strazzullo et coll. ont trouvé aussi que la FE_{AU} était corrélée négativement avec l'IMC et avec le périmètre abdominal.(28)

Chez les hommes, on retrouve encore une corrélation négative mais pas significative pour la consommation d'alcool, en particulier pour la bière. Chez les femmes on remarque des corrélations négatives non significatives entre FE_{AU} et âge (expliquée par la ménopause, où la diminution des estrogènes provoque une diminution de la FE_{AU}) et entre FE_{AU} et consommation d'alcool (pour le vin notamment) (table 4). Chez les femmes il y a aussi une corrélation négative et significative entre FE_{AU} et TA moyenne diurne et nocturne (table 4).

Strazzullo et coll. se sont intéressés à la relation entre acide urique plasmatique et consommation régulière d'alcool, en particulier de vin, et ils ont trouvé qu'il n'y a pas différence significative entre les taux plasmatiques d'acide urique des personnes qui consomment régulièrement de l'alcool et ceux des personnes qui ne le consomment pas. Par contre, ils ont trouvé une association positive linéaire entre FE_{AU} et consommation régulière d'alcool.(27)

4.2.3) FE_{AU} versus HTA, diabète, obésité, tabagisme

Un taux élevé d'acide urique plasmatique est fréquemment associé à HTA, obésité, diabète de type 2, intolérance au glucose, indépendamment des facteurs confondants possibles. Cependant, les mécanismes physiopathologiques à la base de cette association n'ont pas encore été élucidés. La FE_{AU} est diminuée chez les patients hypertendus, et cela expliquerait le taux élevé d'acide

urique plasmatique chez ces patients, qui en plus pourraient souffrir d'intolérance à l'insuline. Vu que la réabsorption de l'acide urique au niveau rénal est presque complètement proximale et qu'une réabsorption proximale du sodium excessive est supposée être une caractéristique des patients avec acide urique plasmatique élevé, Strazzullo et coll. ont vérifié l'hypothèse qu'il y a une association entre ces deux paramètres en se basant sur l'étude de population Olivetti. Ils ont trouvé que l'acide urique plasmatique est inversement et indépendamment associé à l'excrétion tubulaire proximale de sodium, ce qu'on mesurait aussi avec la FE_{Li} . Un taux important de sodium réabsorbé au niveau du tubule proximal jusqu'au niveau du tubule distal est associé à un taux élevé d'acide urique plasmatique. Le taux d'acide urique plasmatique est inversement et significativement associé à la FE_{Li} et à la FE_{Na} . La FE_{Li} est associée positivement à la FE_{AU} et FE_{Na} (table 6). Une grande consommation de sodium induit une élévation de la FE_{Li} et est associée à un taux élevé d'acide urique plasmatique.(27)

Il n'y a pas de différence significative entre la FE_{AU} des personnes qui consomment du tabac et celle des personnes qui n'en consomment pas (table 5).

Dans le test de comparaison des médianes, on voit qu'il y a une FE_{AU} significativement plus petite chez les femmes en présence d'HTA et obésité (table 5).

4.3) FE_{Li} versus FE_{AU}

La corrélation entre FE_{Li} et FE_{AU} est positive, plutôt forte et significative, ce qu'on s'attendait déjà en raison du comportement similaire de ces deux marqueurs au niveau du tubule proximal (table 6). Strazzullo et coll. ont trouvé la même chose dans le cadre de l'étude Olivetti: la corrélation entre la FE_{Li} et la FE_{AU} était plus forte, mais il faut noter qu'ils avaient mesuré le lithium exogène (28). Il y a une corrélation positive encore plus forte entre la FE_{Li} et la FE_{Na} . La FE_{Li} reste plus stable avec l'âge et il y a presque pas de différence entre hommes et femmes. En revanche, il y a des différences importantes de la FE_{AU} entre hommes et femmes.

Dans le test des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées (table 7), la FE_{AU} diurne et nocturne sont significativement différentes dans tous les groupes, sauf chez les diabétiques, avec des valeurs plus élevées le jour que la nuit. Probablement la cause principale de cette différence sont les facteurs comme l'exercice physique, l'alimentation, les médicaments et l'état d'hydratation qui peuvent influencer le taux d'acide urique dans le sang et, par conséquent, la FE_{AU} . Pour la FE_{Li} , il n'y a pas de différences significatives entre les valeurs diurnes et nocturnes, sauf chez les diabétiques où la FE_{Li} nocturne est plus grande que la FE_{Li} diurne (table 7).

4.4) Points forts et points faibles de l'étude de population Hercules

Etant donné que cette étude est basée sur un échantillon au hasard de la population générale âgée de 38 à 78 ans, les résultats obtenus peuvent être extrapolés, en tenant compte des limitations inhérentes à ce genre d'étude et du taux de participation assez bas, à la population adulte (de 38-78 ans) de la ville de Lausanne.

Les points forts de l'étude Hercules sont le nombre de participants à l'étude (environ 400 personnes) ainsi que l'utilisation du lithium endogène, ce qui a permis d'éviter d'administrer à tout le monde des comprimés de carbonate de lithium comme on le fait souvent dans les études qui s'intéressent à la FE_{Li} . Cela est un point avantageux pour la réalisation d'études de population avec un nombre élevé de participants. La FE_{Li} endogène permet de réaliser des mesures sur plusieurs jours, ce qui n'est pas réalisable si on administre aux participants des comprimés de carbonate de lithium, car il faut des mesures de la FE_{Li} du jour même. En outre, l'administration de lithium exogène peut interférer avec les régulations hormonales de l'excrétion du sodium et donc influencer les résultats.(36)

La récolte des données sur le jour et la nuit est un autre point fort de cette étude et assez difficile à retrouver dans la littérature, car la récolte des urines se passe le plus souvent sur 24 heures, sans séparation entre jour et nuit.

Les points faibles de l'étude Hercules sont la limitation de la tranche d'âge des participants, c'est-à-dire entre 38 et 78 ans et le taux de participation bas (<40%).(29)

4.5) Difficultés rencontrées dans mon travail

Il y a des valeurs intéressantes concernant le potassium qui sont sorties de cette étude, mais le manque de littérature ainsi que le fait de devoir limiter l'extension du travail de master ont empêché l'approfondissement de ce sujet. En effet, l'une des limitations de mon travail était le manque d'études de populations ayant mesuré tous les paramètres urinaires sur le jour et la nuit comme dans l'étude Hercules. De plus, il est rare de trouver des études sur la FE_{Li} qui utilisent la mesure du lithium endogène et avec un nombre élevé de participants, ce qui limite la discussion sur la comparaison des résultats entre les différentes études.

5) CONCLUSIONS

Les résultats obtenus avec les données de l'étude Hercules sont similaires à ceux qu'on retrouve dans la littérature sur la FE_{Li} et la FE_{AU} , ce qui rassure sur la qualité des données.

La FE_{Li} varie peu avec l'âge et le sexe, contrairement à la FE_{AU} . En revanche, la FE_{AU} varie fortement avec l'âge et le sexe, surtout chez les femmes à cause des propriétés uricosuriques des œstrogènes. L'HTA, le diabète, l'obésité, le tabagisme et la consommation d'alcool sont associées à une FE_{Li} et FE_{AU} plus basses. Les sujets qui présentent ces caractéristiques réabsorbent donc plus de sodium au niveau proximal. Effectivement, le syndrome métabolique a été déjà associé à une diminution de la FE_{Li} dans d'autres études.

Ces résultats pourront servir à orienter des analyses plus poussées sur la relation de la FE_{Li} et de la FE_{AU} et les facteurs de risque cardiovasculaires dans l'étude Hercules.

Malgré ses caractéristiques intéressantes, la FE_{Li} est peu connue et utilisée en clinique.

6) REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier ma tutrice Professeure Bochud pour sa patience, son aide ainsi que pour le temps qu'elle m'a dédié pour la réalisation de ce travail. Je remercie aussi le Professeur Burnier d'avoir lu et commenté mon travail.

7) BIBLIOGRAPHIE

1. Schrauzer GN. Lithium: occurrence, dietary intakes, nutritional essentiality. *J Am Coll Nutr.* 2002 Feb;21(1):14-21.
2. Coryell W. Maintenance treatment in bipolar disorder: a reassessment of lithium as the first choice. *Bipolar Disord.* 2009 Jui;11 Suppl 2:77-83.
3. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006 Ott;8(5 Pt 2):625-639.
4. Austin MP, Souza FG, Goodwin GM. Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. A quantitative analysis. *Br J Psychiatry.* 1991 Ott;159:510-514.
5. Fornai F, Longone P, Cafaro L, Kastsiuchenka O, Ferrucci M, Manca ML, et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008 Feb 12;105(6):2052-2057.
6. Fornai F, Longone P, Ferrucci M, Lenzi P, Isidoro C, Ruggieri S, et al. Autophagy and amyotrophic lateral sclerosis: The multiple roles of lithium. *Autophagy.* 2008 Mag;4(4):527-530.
7. Chiò A, Borghero G, Calvo A, Capasso M, Caponnetto C, Corbo M, et al. Lithium carbonate in amyotrophic lateral sclerosis: lack of efficacy in a dose-finding trial. *Neurology.* 2010 Ago 17;75(7):619-625.

8. Miller RG, Moore DH, Forshew DA, Katz JS, Barohn RJ, Valan M, et al. Phase II screening trial of lithium carbonate in amyotrophic lateral sclerosis: Examining a more efficient trial design. *Neurology*. 2011 Set 6;77(10):973-979.
9. Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2011 Mag;198(5):351-356.
10. Young AH. More good news about the magic ion: lithium may prevent dementia. *Br J Psychiatry*. 2011 Mag;198(5):336-337.
11. Félix P, Stoermann-Chopard C, Martin P. [Lithium and chronic kidney disease: a pathology which remains relevant]. *Rev Med Suisse*. 2010 Mar 3;6(238):448-452.
12. Thomsen K, Schou M. Renal lithium excretion in man. *Am. J. Physiol*. 1968 Ott;215(4):823-827.
13. Freeman MP, Freeman SA. Lithium: clinical considerations in internal medicine. *Am. J. Med*. 2006 Giu;119(6):478-481.
14. Thomsen K, Shirley DG. A hypothesis linking sodium and lithium reabsorption in the distal nephron. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006 Apr;21(4):869-880.
15. Thomsen K. Lithium clearance: a new method for determining proximal and distal tubular reabsorption of sodium and water. *Nephron*. 1984;37(4):217-223.
16. Thomsen K, Schou M, Steiness I, Hansen HE. Lithium as an indicator of proximal sodium reabsorption. *Pflugers Arch*. 1969;308(2):180-184.
17. Thomsen K, Shirley DG. The validity of lithium clearance as an index of sodium and water delivery from the proximal tubules. *Nephron*. 1997;77(2):125-138.
18. Thomsen K. Lithium clearance as a measure of sodium and water delivery from the proximal tubules. *Kidney Int. Suppl*. 1990 Mar;28:S10-16.
19. Boer WH, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Acute effects of thiazides, with and without carbonic anhydrase inhibiting activity, on lithium and free water clearance in man. *Clin. Sci*. 1989 Mag;76(5):539-545.
20. Shirley DG, Singer DR, Sagnella GA, Buckley MG, Miller MA, Markandu ND, et al. Effect of a single test dose of lithium carbonate on sodium and potassium excretion in man. *Clin. Sci*. 1991 Lug;81(1):59-63.
21. Shirley DG, Hla-Yee-Yee. The influence of posture on renal tubular function in man. *Am. J. Med. Sci*. 1990 Mag;299(5):326-330.
22. H Kenneth Walker WDH. Uric Acid [Internet]. 1990 [citato 2011 Set 26]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK273/>
23. Johnson RJ, Kang D, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003 Giu;41(6):1183-1190.

24. Esparza Martín N, García Nieto V. Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrologia*. 2011;31(1):44-50.
25. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)*. 2005 Apr;20:125-133.
26. Steinhäuslin F, Burnier M, Magnin JL, Munafo A, Buclin T, Diezi J, et al. Fractional excretion of trace lithium and uric acid in acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1994 Gen;4(7):1429-1437.
27. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinara E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. *JAMA*. 1993 Lug 21;270(3):354-359.
28. Strazzullo P, Barba G, Cappuccio FP, Siani A, Trevisan M, Farinara E, et al. Altered renal sodium handling in men with abdominal adiposity: a link to hypertension. *J. Hypertens*. 2001 Dic;19(12):2157-2164.
29. Firmann M, Mayor V, Vidal PM, Bochud M, Pécoud A, Hayoz D, et al. The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008;8:6.
30. Bochud M, Bovet P, Vollenweider P, Maillard M, Paccaud F, Wandeler G, et al. Association between white-coat effect and blunted dipping of nocturnal blood pressure. *Am. J. Hypertens*. 2009 Ott;22(10):1054-1061.
31. Eap CB, Bochud M, Elston RC, Bovet P, Maillard MP, Nussberger J, et al. CYP3A5 and ABCB1 genes influence blood pressure and response to treatment, and their effect is modified by salt. *Hypertension*. 2007 Mag;49(5):1007-1014.
32. Magnin JL, Decosterd LA, Centeno C, Burnier M, Diezi J, Biollaz J. Determination of trace lithium in biological fluids using graphite furnace atomic absorption spectrophotometry: variability of urine matrices circumvented by cation exchange solid phase extraction. *Pharm Acta Helv*. 1996 Ott;71(4):237-246.
33. Pechère-Bertschi A, Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. *Am. J. Hypertens*. 2004 Ott;17(10):994-1001.
34. Chiolerio A, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Proximal sodium reabsorption: An independent determinant of blood pressure response to salt. *Hypertension*. 2000 Ott;36(4):631-637.
35. Barbato A, Cappuccio FP, Folkard EJ, Strazzullo P, Sampson B, Cook DG, et al. Metabolic syndrome and renal sodium handling in three ethnic groups living in England. *Diabetologia*. 2004 Gen;47(1):40-46.
36. Folkard E, Singer DR, Cappuccio FP, Markandu ND, Sampson B, MacGregor GA. Clearance of endogenous lithium in humans: altered dietary salt intake and comparison with exogenous lithium clearance. *Am. J. Physiol*. 1995 Apr;268(4 Pt 2):F718-722.

8) ANNEXES

Annexe 1) Tables descriptives avec les percentiles de différents électrolytes, acide urique, eau et créatinine, par sexe.

Table 1. Distribution des phénotypes reliés au lithium chez les hommes.

	Min	p1	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p99	Max
Li sérum (umol/L)	0.09	0.13	0.16	0.17	0.22	0.29	0.42	0.67	0.92	18.2	214.4
Li urine jour (umol/L)	0	0.29	0.97	1.27	2.07	3.4	5.75	10.15	13.36	20	32.1
Li urine nuit (umol/L)	0.23	0.48	0.88	1.3	2.19	3.8	5.89	11.34	16.46	20.61	48
Li urine 24h (umol/L)	0.432	0.8	1	1.42	2.07	3.56	5.7	10.6	13.3	20.9	37.8
Li urine jour (umol)	0	0.5	1	1.3	2.2	3.3	5.2	9.8	13.4	20.2	28.9
Li urine nuit (umol)	0.1	0.3	1	0.8	1.2	1.8	3.2	5.5	7.1	14.1	24
Li urine 24h (umol)	0.7	1.2	2	2.4	3.5	5.3	7.9	16	20.6	28.5	52.9
CLi jour (mL/min)	0	0.038	2.95	4.9	7.52	11.82	17.14	24.1	28.7	43.6	48.5
CLi nuit (mL/min)	0.018	0.04	2.93	5	8.2	13.45	19.4	28.77	33.13	51.9	69.8
CLi 24h (mL/min)	0.011	0.04	3.4	4.94	8.5	12.5	18.24	24	29.1	46.65	56
FELi jour (%)	0.015	0.09	3.51	4.63	7.3	10.45	16.46	23.43	30.26	36.62	45.9
FELi nuit (%)	0.014	0.04	3.95	5.1	8.02	11.55	16.32	22.82	24.8	43.3	44.9
FELi 24h (%)	0.015	0.04	4	4.9	7.94	10.57	16.44	22.18	26.96	39.05	44.7

Table 2. Distribution des phénotypes reliés au lithium chez les femmes.

	Min	p1	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p99	Max
Li sérum (umol/L)	0.1	0.12	0.14	0.17	0.22	0.31	0.45	0.8	2	13.28	25.76
Li urine jour (umol/L)	0.02	0.54	0.92	1.2	1.7	2.75	4.78	7.58	13.5	30.77	46.14
Li urine nuit (umol/L)	0.34	0.62	0.97	1.12	1.57	2.55	4.98	10.2	15.73	34.75	45.92
Li urine 24h (umol/L)	0.35	0.57	1.03	1.23	1.66	2.6	4.6	8.68	13.3	27.53	46.02
Li urine jour (umol)	0.04	0.51	0.99	1.27	1.86	2.77	4.69	10.48	14.63	37.59	40
Li urine nuit (umol)	0.12	0.34	0.48	0.61	0.82	1.32	2.4	4.64	9.8	15.15	22.6
Li urine 24h (umol)	0.78	1.02	1.65	2.07	2.81	4.43	7.27	15.49	25.31	51.1	51.9
CLi jour (mL/min)	0.06	0.16	2.74	3.77	7.15	10.27	16.25	23.44	29.2	44.24	57.6
CLi nuit (mL/min)	0.18	0.45	2.6	3.69	6.37	9.7	14.2	22.16	26.88	40.87	50.7
CLi 24h (mL/min)	0.15	0.2	3.1	4.6	7.62	9.98	15.53	20.75	26.63	35.52	43.1
FELi jour (%)	0.07	0.16	2.8	5.22	8.67	12.86	18.57	27.6	33.4	41.17	48.9
FELi nuit (%)	0.17	0.38	3.37	5.48	8.06	11.97	18.7	26.4	30.77	38.93	42.92
FELi 24h (%)	0.13	0.2	3.9	5.4	9.2	12.86	18.4	27.4	32.64	45.6	47.68

Li sérum= lithium sérique (umol/L)

Li urine = lithium urinaire (umol/L)

CLi = clairance du lithium (mL/min)

FELi= fraction d'excrétion du lithium (%)

24h= 24 heures

Table 3. Distribution des phénotypes reliés à l'acide urique chez les hommes.

	Min	p1	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p99	Max
AU sérum (umol/L)	142	186	217	278	302	346	394	467	503	607	739
AU urine jour (mmol/L)	47	225	355	443	874	1536	2194	2957	3295	4480	5397
AU urine nuit (mmol/L)	14	67	269	365	594	1017	1663	2471	3053	3875	4932
AU urine 24h (mmol/L)	35	253	382	479	799	1363	1929	2398	3000	3588	4806
AU urine jour (mmol)	39	148	257	424	740	1544	2368	2825	3335	4153	5021
AU urine nuit (mmol)	7	24	104	121	301	580	1016	1394	1689.5	2276	4492
AU urine 24h (mmol)	0	0.3	0.5	0.7	1.3	2.2	3.2	4.0	4.7	5.9	6.0
CIAU jour (mL/min)	0.114	0.34	0.75	1.1	2.4	4.7	7.1	9.37	10.93	15	18.9
CIAU nuit (mL/min)	0.03	0.15	0.50	0.76	1.92	3.6	5.62	8.34	9.67	19.07	23.8
CIAU 24h (mL/min)	0.08	0.294	0.853	1.21	2.3	4.49	6.5	8.14	10.2	14.48	20.18
FEAU jour (%)	0.13	0.27	0.7	1.06	2.26	4.28	6.49	8.7	11.8	17.5	20.73
FEAU nuit (%)	0.02	0.108	0.355	0.58	1.6	3.34	5.52	7.37	8.8	12.06	21.96
FEAU 24h (%)	0.072	0.47	0.81	1.24	2.25	4.04	6.1	7.98	9.04	13.2	21.4

Table 4. Distribution des phénotypes reliés à l'acide urique chez les femmes.

	Min	p1	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p99	Max
AU sérum (umol/L)	29	142	189	210	239	280	321	373	427	508	561
AU urine jour (mmol/L)	1.21	255	426	578	886	1310	1828	2514	2886	3450	4123
AU urine nuit (mmol/L)	30	218	368	466	669	937	1492	2093	2452	3798	4375
AU urine 24h (mmol/L)	200	278	445	614	849	1218	1660	2183	2459	3300	3665
AU urine jour (mmol)	1.5	160	333	589	976	1537	2051	2563	2995	3711	4351
AU urine nuit (mmol)	12.6	61	136	205	336	532	762	1054	1438	2135	2496
AU urine 24h (mmol)	0.27	0.42	0.65	0.96	1.4	2.1	2.83	3.43	4.11	5.3	5.68
CIAU jour (mL/min)	0.006	0.36	1.34	1.93	3.62	6.14	8.37	10.86	12.9	17.4	20.8
CIAU nuit (mL/min)	0.075	0.37	0.95	1.34	2.26	3.9	6.06	9	10.8	13.97	21.17
CIAU 24h (mL/min)	0.53	1.13	1.43	1.97	3.41	5.4	7.447	9.72	12.58	14.42	17.13
FEAU jour (%)	0.004	1.15	1.81	3.03	4.57	7.56	10.06	13.41	16.1	69.35	89.57
FEAU nuit (%)	0.14	0.565	1.15	1.62	3.08	5.5	7.99	10.63	13.3	22.56	28.35
FEAU 24h (%)	0.97	1.27	1.88	2.89	4.47	6.76	9.04	12.07	13.88	21.55	62.77

AU sérum= acide urique sérique (umol/L)

AU urine= acide urique urinaire (mmol/L)

CIAU= clairance de l'acide urique (mL/min)

FEAU= fraction d'excrétion de l'acide urique (%)

Table 5. Distribution des phénotypes reliés à la créatinine chez les hommes.

	Min	p1	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p99	Max
Cr sérum (umol/L)	58	61	69	72	81	86	97	106	115	169	209
Cr urine jour (umol/L)	1194	1533	2763	4315	6580	9891	13716	17743	20184	24674	43783
Cr urine nuit (umol/L)	142.6	1561	2527	3749	6024	10218	15133	19892	23033	26741	29099
Cr urine 24h (umol/L)	1546	1770	2828	4116	6585	9192	13660	16190	18901	24789	2798
Cr urine jour (umol)	2019	2656	4038	5371	7356	9282	11468	13409	14694	16575	17530
Cr urine nuit (umol)	71.3	1506	2260	2915	3848	5073	6108	7313	8486	10730	19105
Cr urine 24h (umol)	3541	5101	6890	8824	11926	1468	16792	19740	21233	24547	26818
ClCr jour (mL/min)	18	28	49.8	63	86.4	115	140.9	167.3	182.6	214.6	273
ClCr nuit (mL/min)	1.2	24.9	42.4	62.8	95.1	123	151	174	201	272	424
ClCr 24h (mL/min)	8.8	30.2	51.3	64.3	91.5	118	142	161.3	175.9	210	254

Table 6. Distribution des phénotypes reliés à la créatinine chez les femmes.

	Min	p1	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p99	Max
Cr sérum (umol/L)	46	56	62	66	72	77	85	93	102	118	127
Cr urine jour (umol/L)	41	294	1506	2445	3803	5396	7413	10465	13467	17329	20983
Cr urine nuit (umol/L)	514	986	1572	2617	3571	5793	9100	12464	14477	20340	24674
Cr urine 24h (umol/L)	375	1189	1942	2710	4067	5316	7251	9658	13175	15915	17935
Cr urine jour (umol)	487	600	2578	3596	4828	5920	7242	8748	9407	10085	15644
Cr urine nuit (umol)	378	663	1054	1417	2362	3093	3786	4555	4955	6145	19739
Cr urine 24h (umol)	946	1843	4309	5464	7358	9035	10978	12596	13834	19343	23873
ClCr jour (mL/min)	7	11	32	45.7	66.9	84.7	99.3	119	127.5	148.5	247.6
ClCr nuit (mL/min)	8.7	12.2	29.7	38.7	62.9	83.6	104	120.3	136.5	211.9	476.6
ClCr 24h (mL/min)	9.9	17.5	37.7	49.4	64.9	83.7	100	117	129.8	163.5	228.4

Cr sérum= créatinine sérique (umol/L)

Cr urine= créatinine urinaire (umol/L)

ClCr = clairance de la créatinine (mL/min)

Table 7. Distribution des phénotypes reliés à l'eau chez les hommes.

	Min	p1	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p99	Max
débit urine jour (mL/min)	0.23	0.43	0.49	0.56	0.72	1.03	1.46	1.97	2.24	3.15	4.12
débit urine nuit (mL/min)	0	0.34	0.48	0.54	0.74	1.02	1.52	2.15	2.78	3.33	6.31
débit urine 24h (mL/min)	0.41	0.49	0.57	0.63	0.79	1.08	1.36	2	2.2	3.07	3.84
volume urine jour (mL)	200	350	450	500	675	975	1380	1850	2000	3050	4100
volume urine nuit (mL)	0	150	250	250	350	500	700	1150	1375	1750	2650
volume urine 24h (mL)	600	700	800	890	1100	1550	1950	2825	3050	4550	5700
durée récolte urines jour (min)	500	540	765	835	900	955	995	1035	1050	1080	1130
durée récolte urines nuit (min)	300	330	375	390	430	475	520	600	660	930	4830

Table 8. Distribution des phénotypes reliés à l'eau chez les femmes.

	Min	p1	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p99	Max
débit urine jour (mL/min)	0.1	0.34	0.51	0.63	0.85	1.18	1.68	2.16	2.4	3.66	3.9
débit urine nuit (mL/min)	0.21	0.23	0.4	0.5	0.74	1.08	1.47	2.04	2.41	2.86	3.2
débit urine 24h (mL/min)	0.15	0.36	0.54	0.64	0.89	1.24	1.58	1.88	2.13	2.76	3.48
volume urine jour (mL)	100	320	450	610	775	1100	1600	1950	2200	2950	3850
volume urine nuit (mL)	100	100	200	250	350	545	710	1000	1100	1350	1460
volume urine 24h (mL)	200	470	775	910	1275	1775	2250	2650	3000	3950	4850
durée récolte urines jour (min)	765	780	810	840	880	930	975	1020	1035	1080	1120
durée récolte urines nuit (min)	335	345	390	405	445	480	515	565	585	640	660

Débit urine= débit urinaire (mL/min)

V urine = volume urinaire(mL)

Table 9. Distribution des phénotypes reliés au sodium chez les hommes.

	Min	p1	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p99	Max
Na sérum (mmol/L)	135	135.5	136	136.7	137.8	139.3	141.4	143.2	144	144.9	145.6
Na urine jour (mmol/L)	2.6	12.9	28.3	37.8	60.5	94.65	146	175.9	198.4	244.6	265.2
Na urine nuit (mmol/L)	3.3	12.4	27.6	34	56.9	91.1	126.6	177.7	192.5	227.2	255
Na urine 24h (mmol/L)	16.7	22.4	52.8	68	101	145.8	186.7	222	251.9	311	446.4
Na urine jour (mmol)	5.78	8.19	28.7	37.52	57.54	91.8	126.6	168.6	185.6	234.6	256
Na urine nuit (mmol)	8.75	12.75	15.3	17.84	28.86	43.32	65	83.48	98.9	128.5	301
Na urine 24h (mmol)	16.7	22.4	52.8	68	101	145.8	186.7	222	251.9	311	446.4
CINa jour (mL/min)	0.049	0.066	0.225	0.302	0.451	0.676	0.95	1.27	1.437	1.73	1.9
CINa nuit (mL/min)	0.06	0.157	0.225	0.271	0.439	0.674	0.964	1.212	1.45	2.15	3.96
CINa 24h(mL/min)	0.07	0.184	0.288	0.422	0.661	1.1	1.69	2.38	3	4.7	6.38
FENa jour (%)	0.038	0.076	0.156	0.243	0.446	0.633	0.88	1.25	1.6	2.35	4.77
FENa nuit (%)	0.07	0.12	0.164	0.224	0.37	0.56	0.89	1.29	1.49	3.17	3.85
FENa 24h (%)	0.046	0.144	0.232	0.34	0.601	0.967	1.45	2.51	3.4	6.04	9.07

Table 10. Distribution des phénotypes reliés au sodium chez les femmes.

	Min	p1	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p99	Max
Na sérum (mmol/L)	135	135.1	136	137	138	139.6	142	144.4	145	146	146.6
Na urine jour (mmol/L)	4.8	16.9	29	31.4	46.7	68.4	99.6	140.7	161.2	195.2	208
Na urine nuit (mmol/L)	12.9	14.5	23.6	34	47.2	68.5	95.8	133.2	151.2	174.9	234.2
Na urine 24h (mmol/L)	11.5	39.3	51	60.3	85.2	113.8	151.3	187	212	259.7	388
Na urine jour (mmol)	4.94	19	29.9	38.1	54.7	74.5	102.3	136	146.7	190	380
Na urine nuit (mmol)	5.1	5.8	10.2	13.1	21.8	36.8	49.5	71.3	83.6	102.2	152.2
Na urine 24h (mmol)	11.5	39.3	51	60.3	85.2	113.8	151.3	187	212	259.7	388
CINa jour (mL/min)	0.036	0.142	0.222	0.309	0.434	0.586	0.795	1.03	1.12	1.75	3.07
CINa nuit (mL/min)	0.084	0.106	0.161	0.198	0.325	0.53	0.737	1	1.24	1.46	2.01
CINa 24h(mL/min)	0.012	0.116	0.271	0.355	0.626	1	1.484	2.31	2.93	3.83	6.69
FENa jour (%)	0.05	0.163	0.302	0.385	0.516	0.724	1.01	1.59	2.24	12.05	94.06
FENa nuit (%)	0.04	0.124	0.205	0.3	0.43	0.65	1	1.48	2.25	3.96	6.19
FENa 24h (%)	0.07	0.176	0.30	0.48	0.76	1.21	1.82	3.22	5.16	8.11	21

Na sérique = sodium sérique (mmol/L)

Na urine= natriurie (mmol/L)

Na urine= quantité urinaire absolue de sodium (mmol)

CINa = clairance du sodium (mL/min)

FENa= fraction d'excrétion du sodium (%)

Table 11. Distribution des phénotypes reliés au potassium chez les hommes.

	Min	p1	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p99	Max
K sérum (mmol/L)	3.15	3.3	3.5	3.6	3.7	3.9	4.1	4.4	4.6	4.9	5.3
K urine jour (mmol/L)	1.6	12.7	20.5	25.6	36.9	50.9	75.6	90.7	102.1	133.8	145.5
K urine nuit (mmol/L)	0.9	3.9	10.5	13	18.8	30	45	62	73.3	95.3	98.5
K urine 24h (mmol/L)	7.53	25.2	32.9	37.4	54.4	68.4	85.8	101	107	129	156
K urine jour (mmol)	4.9	14.2	20.4	26.2	36	51	66.4	81.8	87	107.9	110.9
K urine nuit (mmol)	1.8	3	6.8	7.9	10.2	14.2	20.8	29.9	36.6	47.9	67
K urine 24h (mmol)	7.53	25.2	32.9	37.4	54.4	68.4	85.8	101	107	129	156
CIK jour (mL/min)	1.18	4.1	6.2	7.4	9.9	13.5	18.2	21.4	24.1	28.9	32.9
CIK nuit (mL/min)	0.79	1.6	3.7	4.3	5.9	7.9	11	14.3	17.5	29.1	30
CIK 24h (mL/min)	3.49	4.4	6.5	7.9	12.1	17.6	26.1	42.7	50.8	83.2	98.7
FEK jour (%)	1.94	2.7	5.3	6.4	8.7	12.4	16.3	22.9	29.5	47.2	75.9
FEK nuit (%)	0.81	1.2	2.6	3.1	4.4	6.6	10.5	15.8	19.4	34.6	37.5
FEK 24h (%)	2.37	3.5	5.2	6.7	9.2	15.9	25.8	45.8	62.3	85.8	95.1

Table 12. Distribution des phénotypes reliés au potassium chez les femmes.

	Min	p1	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p99	Max
K sérum (mmol/L)	2.62	3.3	3.44	3.6	3.77	3.96	4.14	4.39	4.54	5.03	5.4
K urine jour (mmol/L)	5.2	9.3	17.2	20.2	26.6	36.6	48.6	63.9	76.2	104.3	130.8
K urine nuit (mmol/L)	3.8	6.2	8.3	10.5	16	22	34.3	52.4	68.4	89.8	95.1
K urine 24h (mmol/L)	8.1	13.1	27	32.5	41.8	56	68	85.8	94	113	131
K urine jour (mmol)	5.98	8	17.2	22.9	30	42	52.5	66.6	73.8	87.7	101.3
K urine nuit (mmol)	1.26	2	4.07	5.82	8	11	16.6	23.6	32.2	64.3	97
K urine 24h (mmol)	8.1	13.1	27	32.5	41.8	56	68	85.8	94	113	131
CIK jour (mL/min)	1.64	2.4	4.5	6.05	8.52	11.2	14.07	17.7	20	24.36	32.8
CIK nuit (mL/min)	0.7	1.12	2.1	3.2	4.19	6.13	8.65	12.4	16.3	34.3	43.6
CIK 24h (mL/min)	0.38	1.37	4.77	6.72	10.2	16.7	25.28	37.91	50	61.9	71.84
FEK jour (%)	1.9	3.32	5.37	7.35	9.48	13.73	18.4	24.74	29.3	55.8	71.4
FEK nuit (%)	0.44	1.6	2.81	3.32	5.22	7.51	11.38	20.2	30.4	52	63.95
FEK 24h (%)	1.56	3	5.18	7.95	12.85	19.5	30.7	43.3	53.4	86.6	91.3

K sérum= potassium sérique (mmol/L)

K urine= kaliurie (mmol/L)

K urine= quantité urinaire absolue de potassium (mmol)

CIK = clairance du potassium (mL/min)

FEK= fraction d'excrétion du potassium (%)

Annexe 2) Tables descriptives avec la moyenne (mean) ± déviation standard (sd) de différents électrolytes, acide urique, eau et créatinine, par sexe et par classe d'âge.

Table 1. Distribution des phénotypes reliés au lithium chez les hommes, par classe d'âge.

	38-48 mean	38-48 sd	48-58 mean	48-58 sd	58-68 mean	58-68 sd	>68 mean	>68 sd	p-value
Li sérum (umol/L)	0.27	0.1	0.69	2.38	1.87	11	4.64	29.96	0.0004
Li urine jour (umol/L)	3.87	2.69	5.07	4.29	5.89	5.21	4.11	4.83	0.53
Li urine nuit (umol/L)	4.8	2.71	5.06	4.4	6.43	5.51	4.57	6.95	0.056
Li urine J/N (umol/L)	0.89	0.49	1.42	1.73	1.07	0.69	1.12	0.56	0.1396
Li urine 24h (umol/L)	4.15	2.44	4.86	4.03	5.93	5.1	4.23	5.54	0.21
Li urine jour (umol)	3.7	2.31	4.75	3.88	5.25	4.5	4.1	4.83	0.3169
Li urine nuit (umol)	2.1	1.05	2.85	3.48	2.85	2.31	2.76	3.5	0.8095
Li urine J/N (umol)	2.1	1.4	2.5	2.93	2.04	1	1.79	1.39	0.0557
Li urine 24h (umol)	5.84	2.74	7.6	6.8	8.1	6.57	6.86	8	0.3779
CLi jour (mL/min)	15.43	9.03	14.95	10.24	14.37	7.77	9.45	5.71	0.0005
CLi nuit (mL/min)	17.47	8.73	16.6	12.67	15.86	8.81	11.43	8	0.0007
CLi J/N (mL/min)	1.01	0.64	1.37	2.46	1.01	0.52	1.10	1.15	0.3317
CLi 24h (mL/min)	16.04	7.26	15.57	10.39	14.64	7.23	10.03	5.76	0.0001
FELi jour (%)	12.33	7.8	12.58	8.84	13.45	7.36	12.56	8.69	0.58
FELi nuit (%)	11.66	4.38	12.38	8.47	13.89	7.4	13	7.66	0.30
FELi J/N (%)	1.11	0.66	1.4	2.48	1.1	0.58	1.08	0.9	0.137
FELi 24h (%)	11.84	5.92	12.93	9.2	13.44	6.49	12.63	7.39	0.49

Table 2. Distribution des phénotypes reliés au lithium chez les femmes, par classe d'âge.

	38-48 mean	38-48 sd	48-58 mean	48-58 sd	58-68 mean	58-68 sd	>68 mean	>68 sd	p-value
Li sérum (umol/L)	1.1	3.58	0.64	1.73	1.18	3.73	0.43	0.42	0.709
Li urine jour (umol/L)	3.78	3.73	3.94	2.93	5.13	7.82	4.16	6.37	0.334
Li urine nuit (umol/L)	4.66	5.21	5.42	7.29	4.97	5.29	4.16	6.58	0.026
Li urine J/N (umol/L)	0.97	0.49	1.15	0.88	1.04	0.76	1.29	0.73	0.0291
Li urine 24h (umol/L)	3.85	3.56	4.27	3.69	4.98	6.75	4.18	6.41	0.146
Li urine jour (umol)	4.33	4.3	4.99	4.15	6.11	9.27	3.6	4.70	0.030
Li urine nuit (umol)	2	1.87	2.74	4.07	2.69	3.49	2.1	2.94	0.382
Li urine J/N (umol)	2.36	0.96	3.09	4.14	2.31	1.74	2.33	1.65	0.0663
Li urine 24h (umol)	6.34	6.07	7.73	7.41	8.8	12.48	5.7	7.15	0.063
CLi jour (mL/min)	12.87	7.75	14.79	9.54	11.62	10.13	10.04	5.68	0.003
CLi nuit (mL/min)	12.76	10.92	12.75	8.71	10.03	5.3	10.36	6.82	0.140
CLi J/N (mL/min)	1.22	0.50	1.57	2.17	1.15	0.82	1.22	0.83	0.1218
CLi 24h (mL/min)	12.68	7.64	14.07	7.82	11.1	8	10.14	5.29	0.008
FELi jour (%)	13.42	7.36	15.47	9.68	15.3	10.93	13.94	8.07	0.638
FELi nuit (%)	13.58	9.04	13.94	8.86	14.12	8.71	14.68	8.2	0.477
FELi J/N (%)	1.11	0.35	1.30	0.73	1.22	0.90	1.06	0.65	0.0431
FELi 24h (%)	13.13	6.64	15.45	9.19	15.13	10.46	14.42	7.85	0.847

Table 3. Distribution des phénotypes reliés à l'acide urique chez les hommes, par classe d'âge.

	38-48	38-48	48-58	48-58	58-68	58-68	>68	>68	p-value
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	
AU sérum (umol/L)	360.8	90.82	353.5	87.6	352.5	70.95	362.7	93.09	0.6398
AU urine jour (mmol/L)	1920	987.5	1798	1037	1534	828.8	1191	778.1	0
AU urine nuit (mmol/L)	1300	926.8	1429	986.4	1190	810.9	1116	804	0.168
AU urine J/N (mmol/L)	1.92	1.34	1.73	1.62	2.05	2.75	1.94	4.56	0.0235
AU urine 24h (mmol/L)	1709	869.8	1593	827.5	1379	707.7	1139	708.3	0.0001
AU urine jour (mmol)	1984	1107	1826	1008	1506	899.1	1186	795.2	0
AU urine nuit (mmol)	640.7	501.8	810.1	653.8	599.6	460.8	785.3	596.7	0.6565
AU urine J/N (mmol)	4.65	3.60	3.70	5.05	5.01	9.79	2.82	5.79	0.0001
AU urine 24h (mmol)	2.6	1.4	2.6	1.3	2.1	1.2	2	1.2	0.0028
CIAU jour (mL/min)	6.36	4.06	5.82	3.42	4.68	2.88	3.93	3.06	0.0001
CIAU nuit (mL/min)	3.97	3.14	4.78	3.63	3.74	2.94	4.5	3.94	0.9345
CIAU J/N (mL/min)	2.23	1.74	1.81	2.06	2.51	4.26	1.75	3.33	0.0009
CIAU 24h (mL/min)	5.58	3.53	5.43	2.93	4.26	2.49	4.05	3.11	0.0022
FEAU jour (%)	4.69	2.91	4.67	3.04	4.66	3.30	5.37	4.56	0.9545
FE AU nuit (%)	2.8	2.4	3.73	2.18	3.6	2.96	5.1	3.64	0.0012
FEAU J/N (%)	2.34	1.69	1.81	1.93	2.68	4.85	1.72	3.58	0.0008
FEAU 24h (%)	4.03	2.58	4.24	2.28	4.23	2.80	5.19	3.79	0.1981

Table 4. Distribution des phénotypes reliés à l'acide urique chez les femmes, par classe d'âge.

	38-48	38-48	48-58	48-58	58-68	58-68	>68	>68	p-value
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	
AU sérum (umol/L)	271.3	50.18	266.5	64.43	289.3	74.82	310.3	79.2	0.000
AU urine jour (mmol/L)	1466	801.4	1537	642.8	1213	686.2	1444	810.5	0.182
AU urine nuit (mmol/L)	1411	961.3	1288	657.4	947.5	536.7	1057	699.3	0.006
AU urine J/N (mmol/L)	1.40	0.98	1.41	0.76	1.66	1.50	1.63	0.98	0.0671
AU urine 24h (mmol/L)	1457	757.2	1446	536.3	1097	545.9	1287	691.5	0.013
AU urine jour (mmol)	1682	805.4	1854	815.6	1390	639.5	1381	804	0.001
AU urine nuit (mmol)	640.3	446	628.6	338.4	504	270	626.4	506	0.303
AU urine J/N (mmol)	3.97	3.31	3.97	3.35	3.81	3.67	3.25	4.06	0.1253
AU urine 24h (mmol)	2.3	1.1	2.5	0.9	1.9	0.8	2.0	1.2	0.001
CIAU jour (mL/min)	7.04	3.82	7.95	3.91	5.38	2.67	5.15	3.48	0.000
CIAU nuit (mL/min)	5.21	3.42	5.16	2.87	4.01	2.46	4.49	4.2	0.012
CIAU J/N (mL/min)	2.10	1.99	2.10	1.88	1.88	1.72	1.73	2.08	0.294
CIAU 24h (mL/min)	6.34	3.11	6.95	3.03	4.93	2.36	4.91	3.42	0.000
FEAU jour (%)	10.46	15.2	9.66	9.08	7.90	4.97	8.25	9.85	0.044
FEAU nuit (%)	6.24	4.12	5.68	2.99	5.37	3.28	7.09	5.96	0.950
FEAU J/N (%)	1.83	1.49	2.38	3.46	2.31	2.76	1.85	4.15	0.0529
FEAU 24h (%)	9.03	10.6	7.74	3.75	6.7	3.72	7.22	5.73	0.097

Table 5. Distribution des phénotypes reliés à la créatinine chez les hommes, par classe d'âge.

	38-48	38-48	48-58	48-58	58-68	58-68	>68	>68	p-value
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	
Cr sérum (umol/L)	87.9	16.3	85.5	11.8	88.6	20.4	96.2	20.1	0.0061
Cr urine jour (umol/L)	12328	5148	11226	5217	11117	6989	8103	4370	0.0001
Cr urine nuit (umol/L)	14493	6394	11478	6546	11617	5715	7210	3929	0
Cr urine J/N (umol/L)	0.96	0.54	2.33	8.23	1.08	0.60	1.27	0.73	0.0359
Cr urine 24h (umol/L)	12496	4425	10674	4843	10713	5585	7435	3806	0
Cr urine jour (umol)	11188	2512	10299	3015	9090	2830	7002	2459	0
Cr urine nuit (umol)	6125	1928	5355	2467	4902	1465	4430	1915	0
Cr urine J/N (umol)	2.00	0.69	3.91	13.52	1.95	0.64	1.75	0.72	0.0293
Cr urine 24h (umol)	17304	3057	15654	4035	13903	3442	11432	3794	0
ClCr jour (mL/min)	136.9	31.6	131.9	41.1	110.7	37.8	83.6	31.3	0
ClCr nuit (mL/min)	150.4	41.8	133	49.6	120.8	38.4	96.9	60.3	0
ClCr J/N (mL/min)	0.94	0.20	2.32	9.45	0.95	0.30	1.04	0.60	0.7278
ClCr 24h (mL/min)	141	30.3	132	36.9	112.7	31.6	87.6	37.8	0

Table 6. Distribution des phénotypes reliés à la créatinine chez les femmes, par classe d'âge.

	38-48	38-48	48-58	48-58	58-68	58-68	>68	>68	p-value
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	
Cr sérum (umol/L)	77.53	12.07	77.14	9.13	79.08	12.65	80.2	13.4	0.2082
Cr urine jour (umol/L)	5774	2948	6459	3949	5424	3430	6202	3265	0.9448
Cr urine nuit (umol/L)	7208	3462	8053	4187	6827	4933	5343	3416	0.0000
Cr urine J/N (umol/L)	0.88	0.42	0.91	0.52	1.03	0.79	1.56	1.19	0
Cr urine 24h (umol/L)	6161	2766	6603	3444	5705	3655	5611	2779	0.0624
Cr urine jour (umol)	6366	2323	6741	1927	5596	1741	5414	2121	0.0000
Cr urine nuit (umol)	3183	1362	3479	925.8	3309	2775	2684	1091	0.0001
Cr urine J/N (umol)	2.22	0.88	2.06	0.78	2.12	1.36	2.25	1.14	0.7414
Cr urine 24h (umol)	9550	3276	10220	2486	8951	3503	8098	2853	0.0000
ClCr jour (mL/min)	88.72	32	93.73	26.94	76.94	26	76.24	33.28	0.0000
ClCr nuit (mL/min)	89.77	43.1	93.93	24.74	88.38	66.67	71.13	30.4	0.0001
ClCr J/N (mL/min)	1.10	0.36	1.04	0.31	1.02	0.47	1.18	0.57	0.5677
ClCr 24h (mL/min)	88.7	32.5	93.76	23.82	81.80	33.84	74.5	29.6	0.0000

Table 7. Distribution des phénotypes reliés à l'eau chez les hommes, par classe d'âge.

	38-48	38-48	48-58	48-58	58-68	58-68	>68	>68	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	p-value
Débit urine jour (mL/min)	1.13	0.5	1.24	0.69	1.1	0.55	1.18	0.59	0.9430
Débit urine nuit (mL/min)	1.07	0.52	1.29	0.83	1.15	0.88	1.42	0.73	0.0560
Débit urine J/N (mL/min)	1.21	0.60	1.17	0.71	1.16	0.75	1.03	0.81	0.017
Débit urine 24h (mL/min)	1.1	0.46	1.26	0.62	1.11	0.54	1.25	0.54	0.3102
V urine jour(mL)	1067	476	1150	681	1051	530	1061	524	0.7364
V urine nuit (mL)	484	249	622	408	533	375	740.4	371	0.0028
V urine J/N (mL)	2.52	1.65	2.34	1.60	2.34	1.55	1.72	1.04	0.0015
V urine 24h (mL)	1551	650	1773	864	1585	790	1802	753	0.1903
Durée récolte urines jour (min)	950	110	940	90.7	960.3	89.3	900	83.2	0.0040
Durée récolte urines nuit (min)	475	113	482	82	475.4	90.8	592	606	0.0142
Durée récolte urines J/N (min)	2.13	0.61	2.02	0.42	2.10	0.45	1.82	0.52	0.0059
Durée récolte urines 24h (min)	1427	36.8	1421	55.4	1437	32.8	1492	597	0.6111

Table 8. Distribution des phénotypes reliés à l'eau chez les femmes, par classe d'âge

	38-48	38-48	48-58	48-58	58-68	58-68	>68	>68	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	p-value
Débit urine jour (mL/min)	1.37	0.71	1.42	0.66	1.41	0.62	1.14	0.55	0.0283
Débit urine nuit (mL/min)	1.1	0.67	1.08	0.51	1.25	0.59	1.31	0.66	0.0197
Débit urine J/N (mL/min)	1.57	1.15	1.49	0.79	1.31	0.75	1.11	0.91	0.0001
Débit urine 24h (mL/min)	1.27	0.62	1.29	0.48	1.35	0.51	1.19	0.47	0.6041
V urine jour(mL)	1285	697	1316	570	1308	554	1033	491	0.0182
V urine nuit (mL)	514	265	521	237	593	290	623	307	0.0228
V urine J/N (mL)	2.96	1.87	2.86	1.43	2.59	1.47	2.09	1.66	0
V urine 24h (mL)	1799	870	1837	684	1901	701	1656	664	0.3787
Durée récolte urines jour (min)	937	85.4	936	68.5	936	58.7	914	56.9	0.0914
Durée récolte urines nuit (min)	485	76.4	484	58.1	474	53.5	487	55.5	0.9019
Durée récolte urines J/N (min)	2.01	0.49	1.98	0.38	2.01	0.33	1.91	0.30	0.426
Durée récolte urines 24h (min)	1422	37	1419	40.9	1410	47.4	1401	51.2	0.0208

Table 9. Distribution des phénotypes reliés au sodium chez les hommes, par classe d'âge.

	38-48	38-48	48-58	48-58	58-68	58-68	>68	>68	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	p-value
Na sérum (mmol/L)	139.9	2.51	138.8	2.13	139.5	2.56	140.4	2.18	0.0512
Na urine jour (mmol/L)	123.4	56.94	102	60.77	100.7	49.76	90.6	47.64	0.0102
Na urine nuit (mmol/L)	104.7	56.14	87.2	50.2	104.4	50.92	95.7	54.2	0.9521
Na urine J/N (mmol/L)	1.33	0.70	1.28	0.74	1.09	0.63	1.19	1.11	0.0166
Na urine 24h (mmol/L)	168.4	75.7	144.4	73.9	140.3	59	142.8	51.6	0.1427
Na urine jour (mmol)	122.2	64.14	98.4	52.3	91.1	40.28	84.9	42.2	0.0024
Na urine nuit (mmol)	47.1	26.78	45.8	39.28	49.86	28.64	57.95	25.2	0.0049
Na urine J/N (mmol)	3.17	2.06	2.65	1.96	2.28	1.67	1.80	1.43	0
Na urine 24h (mmol)	168.4	75.7	144.4	73.9	140.3	59	142.8	51.6	0.1427
CINa jour (mL/min)	0.92	0.45	0.76	0.4	0.69	0.32	0.67	0.31	0.0042
CINa nuit (mL/min)	0.72	0.38	0.68	0.52	0.75	0.47	0.82	0.4	0.0803
CINa J/N (mL/min)	1.52	1.00	1.29	0.79	1.15	0.84	1.06	0.90	0.0005
CINa 24h(mL/min)	1.38	0.9	1.35	1.02	1.13	0.72	1.32	0.96	0.7118
FENa jour (%)	0.69	0.38	0.60	0.33	0.67	0.4	0.97	0.77	0.0382
FENa nuit (%)	0.5	0.29	1.2	5.04	0.75	0.72	1.04	0.64	0
FENa J/N (%)	2.20	1.57	2.57	2.76	1.97	1.23	2.02	1.31	0.4875
FENa 24h (%)	1	0.67	1.05	0.84	1.18	1.22	1.8	1.57	0.0004

Table 10. Distribution des phénotypes reliés au sodium chez les femmes, par classe d'âge.

	38-48	38-48	48-58	48-58	58-68	58-68	>68	>68	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	p-value
Na sérum (mmol/L)	139.4	2.68	140.2	2.87	140.2	2.67	139.9	2.52	0.694
Na urine jour (mmol/L)	74.77	35.34	82.17	41.59	71.66	44.76	78	40.16	0.696
Na urine nuit (mmol/L)	79.6	42.12	79.1	40.54	74.54	38.25	70.2	35.05	0.189
Na urine J/N (mmol/L)	1.16	0.67	1.29	1.01	1.17	0.82	1.23	0.74	0.7324
Na urine 24h (mmol/L)	122	49.58	132.9	58.02	120	48.97	110.5	48.52	0.042
Na urine jour (mmol)	85.2	37.12	94.3	50.52	79.4	36.97	70.86	34.13	0.004
Na urine nuit (mmol)	36.9	20.8	38.6	23.4	40.6	27.26	39.66	21.5	0.535
Na urine J/N (mmol)	3.03	2.02	3.59	5.90	2.76	2.34	2.27	1.77	0.0027
Na urine 24h (mmol)	122	49.58	133	58	120	49	110	48.5	0.042
CINa jour (mL/min)	0.68	0.29	0.73	0.41	0.6	0.3	0.56	0.26	0.004
CINa nuit (mL/min)	0.57	0.32	0.57	0.33	0.59	0.36	0.59	0.33	0.624
CINa J/N (mL/min)	1.55	1.10	1.81	2.76	1.36	1.03	1.20	0.90	0.0096
CINa 24h(mL/min)	1.26	0.89	1.3	1.03	1.22	0.84	0.99	0.64	0.068
FENa jour (%)	4.28	17.09	0.86	0.7	0.93	0.71	1.03	1.58	0.517
FENa nuit (%)	0.78	0.65	0.66	0.51	0.86	0.69	1.06	0.94	0.002
FENa J/N (%)	5.75	23.42	1.91	3.18	1.70	2.05	1.40	3.33	0.0002
FENa 24h (%)	2.07	3.81	1.47	1.10	1.84	1.75	1.53	1.44	0.877

Table 11. Distribution des phénotypes reliés au potassium chez les hommes, par classe d'âge.

	38-48 mean	38-48 sd	48-58 mean	48-58 sd	58-68 mean	58-68 sd	>68 mean	>68 sd	p-value
K sérum (mmol/L)	3.94	0.37	3.92	0.25	3.92	0.29	4.02	0.45	0.4476
K urine jour (mmol/L)	57	25.6	55.1	26.1	60.1	29.76	51.4	24	0.3918
K urine nuit (mmol/L)	32.5	13.75	31.3	18.62	39.2	23.9	32.65	19.7	0.9886
K urine J/N (mmol/L)	2.20	1.57	2.57	2.76	1.97	1.23	2.02	1.31	0.4875
K urine 24h (mmol/L)	70.7	26.1	69	25.1	69.9	23.57	67.52	22.7	0.5134
K urine jour (mmol)	54.5	21.53	53.2	21.1	53.2	21.97	47.8	19.7	0.107
K urine nuit (mmol)	15.6	10.7	15.7	10.28	17.2	9.1	19.7	10.6	0.0028
K urine J/N (mmol)	4.57	2.42	4.26	2.31	4.04	3.05	2.90	1.48	0.0002
K urine 24h (mmol)	70.7	26.1	69	25.1	69.9	23.57	67.5	22.7	0.5134
CLK jour (mL/min)	14.6	5.58	14.5	5.43	14.3	6.1	13.4	5.9	0.1665
CLK nuit (mL/min)	8.45	5.53	8.23	4.52	9.34	4.42	9.44	4.73	0.0301
CLK J/N (mL/min)	2.17	1.07	2.12	1.17	1.90	1.39	1.77	1.52	0.0031
CLK 24h (mL/min)	21.7	16.97	23.9	18.06	19.8	11.2	22	15.8	0.9371
FEK jour (%)	11.1	4.61	11.8	5.25	13.8	7.15	19.4	13.76	0
FEK nuit (%)	6	4.63	6.6	4.46	8.7	6.15	12.3	7.52	0
FEK J/N (%)	2.37	1.02	2.09	0.92	2.01	1.30	1.77	0.98	0.0006
FEK 24h (%)	15.6	11.65	19	16.27	19.8	16.28	28.5	20.8	0.0001

Table 12. Distribution des phénotypes reliés au potassium chez les femmes, par classe d'âge.

	38-48 mean	38-48 sd	48-58 mean	48-58 sd	58-68 mean	58-68 sd	>68 mean	>68 sd	p-value
K sérum (mmol/L)	4	0.29	3.97	0.38	3.95	0.34	4	0.35	0.421
K urine jour (mmol/L)	40.1	15.9	38	14.75	36.25	18.5	44.6	23.14	0.454
K urine nuit (mmol/L)	30	20.85	28.68	15.43	27.2	19	26.36	18.28	0.111
K urine J/N (mmol/L)	1.99	1.58	1.71	1.09	1.82	1.24	2.26	1.54	0.0262
K urine 24h (mmol/L)	59.4	20.82	59.4	21.9	56.5	21	53.66	18.78	0.192
K urine jour (mmol)	46.15	19.2	45	17.7	41.9	17.2	39.56	15.2	0.087
K urine nuit (mmol)	13.26	9.11	14.34	10.65	14.67	13.7	14.1	10.38	0.665
K urine J/N (mmol)	5.15	3.50	4.30	2.70	3.94	2.19	3.76	3.28	0.0291
K urine 24h (mmol)	59.4	20.82	59.4	21.9	56.54	21	53.66	18.78	0.192
CLK jour (mL/min)	12.5	5.72	12.26	4.96	11.4	4.58	10.83	3.93	0.172
CLK nuit (mL/min)	7	4.43	7.74	6.53	7.8	6.23	7.3	5.36	0.788
CLK J/N (mL/min)	2.53	1.78	2.22	1.33	1.97	1.07	1.99	1.65	0.0797
CLK 24h (mL/min)	21.17	16.56	21	13.68	20.85	13.62	16.77	10	0.249
FEK jour (%)	14	6.14	15	10.7	17.17	11.4	15.46	7.38	0.187
FEK nuit (%)	9.8	9.5	7.57	4.61	11.9	12.8	11.85	8.7	0.004
FEK J/N (%)	2.16	1.14	2.35	1.64	2.66	3.70	1.69	0.93	0.0032
FEK 24h (%)	19.4	9.3	22.8	15.1	27	20.67	23.55	16.1	0.320

Table 13) Rapports jour/nuit des phénotypes reliés au lithium, acide urique, créatinine, eau, sodium, potassium chez les hommes, par classe d'âge.

	38-48	38-48	48-58	48-58	58-68	58-68	>68	>68	p-value
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	
Li urine jour/nuit (umol/L)	0.89	0.49	1.42	1.73	1.07	0.69	1.12	0.56	0.1396
Li urine jour/nuit (umol)	2.10	1.40	2.50	2.93	2.04	1.00	1.79	1.39	0.0557
CLi jour/nuit (mL/min)	1.01	0.64	1.37	2.46	1.01	0.52	1.10	1.15	0.3317
FELi jour/nuit (%)	1.11	0.66	1.40	2.48	1.10	0.58	1.08	0.90	0.137
AU urine jour/nuit (mmol/L)	1.92	1.34	1.73	1.62	2.05	2.75	1.94	4.56	0.0235
AU urine jour/nuit (mmol)	4.65	3.60	3.70	5.05	5.01	9.79	2.82	5.79	0.0001
CAU jour/nuit (mL/min)	2.23	1.74	1.81	2.06	2.51	4.26	1.75	3.33	0.0009
FEAU jour/nuit (%)	2.34	1.69	1.81	1.93	2.68	4.85	1.72	3.58	0.0008
Cr urine jour/nuit (umol/L)	0.96	0.54	2.33	8.23	1.08	0.60	1.27	0.73	0.0359
Cr urine jour/nuit (umol)	2.00	0.69	3.91	13.52	1.95	0.64	1.75	0.72	0.0293
CCr jour/nuit (mL/min)	0.94	0.20	2.32	9.45	0.95	0.30	1.04	0.60	0.7278
V urine jour/nuit (mL)	2.52	1.65	2.34	1.60	2.34	1.55	1.72	1.04	0.0015
Débit urine jour/nuit (mL/min)	1.21	0.60	1.17	0.71	1.16	0.75	1.03	0.81	0.017
Durée récolte urine j/n (min)	2.13	0.61	2.02	0.42	2.10	0.45	1.82	0.52	0.0059
Na urine jour/nuit (mmol/L)	1.33	0.70	1.28	0.74	1.09	0.63	1.19	1.11	0.0166
Na urine jour/nuit (mmol)	3.17	2.06	2.65	1.96	2.28	1.67	1.80	1.43	0
CINa jour/nuit (mL/min)	1.52	1.00	1.29	0.79	1.15	0.84	1.06	0.90	0.0005
FENa jour/nuit (%)	1.66	1.28	1.27	0.75	1.18	0.72	1.12	1.19	0.0002
K urine jour/nuit (mmol/L)	2.20	1.57	2.57	2.76	1.97	1.23	2.02	1.31	0.4875
K urine jour/nuit (mmol)	4.57	2.42	4.26	2.31	4.04	3.05	2.90	1.48	0.0002
CIK jour/nuit (mL/min)	2.17	1.07	2.12	1.17	1.90	1.39	1.77	1.52	0.0031
FEK jour/nuit (%)	2.37	1.02	2.09	0.92	2.01	1.30	1.77	0.98	0.0006

Table 14) Rapports jour/nuit des phénotypes reliés au lithium, acide urique, créatinine, eau, sodium, potassium chez les femmes, par classe d'âge.

	38-48	38-48	48-58	48-58	58-68	58-68	>68	>68	p-value
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	
Li urine jour/nuit (umol/L)	0.97	0.49	1.15	0.88	1.04	0.76	1.29	0.73	0.0291
Li urine jour/nuit (umol)	2.36	0.96	3.09	4.14	2.31	1.74	2.33	1.65	0.0663
CLi jour/nuit (mL/min)	1.22	0.50	1.57	2.17	1.15	0.82	1.22	0.83	0.1218
FELi jour/nuit (%)	1.11	0.35	1.30	0.73	1.22	0.90	1.06	0.65	0.0431
AU urine jour/nuit (mmol/L)	1.40	0.98	1.41	0.76	1.66	1.50	1.63	0.98	0.0671
AU urine jour/nuit (mmol)	3.97	3.31	3.97	3.35	3.81	3.67	3.25	4.06	0.1253
CIAU jour/nuit (mL/min)	2.10	1.99	2.10	1.88	1.88	1.72	1.73	2.08	0.294
FEAU jour/nuit (%)	1.83	1.49	2.38	3.46	2.31	2.76	1.85	4.15	0.0529
Cr urine jour/nuit (umol/L)	0.88	0.42	0.91	0.52	1.03	0.79	1.56	1.19	0
Cr urine jour/nuit (umol)	2.22	0.88	2.06	0.78	2.12	1.36	2.25	1.14	0.7414
CCr jour/nuit (mL/min)	1.10	0.36	1.04	0.31	1.02	0.47	1.18	0.57	0.5677
V urine jour/nuit (mL)	2.96	1.87	2.86	1.43	2.59	1.47	2.09	1.66	0
Débit urine jour/nuit (mL/min)	1.57	1.15	1.49	0.79	1.31	0.75	1.11	0.91	0.0001
Durée récolte urine j/n (min)	2.01	0.49	1.98	0.38	2.01	0.33	1.91	0.30	0.426
Na urine jour/nuit (mmol/L)	1.16	0.67	1.29	1.01	1.17	0.82	1.23	0.74	0.7324
Na urine jour/nuit (mmol)	3.03	2.02	3.59	5.90	2.76	2.34	2.27	1.77	0.0027
CINa jour/nuit (mL/min)	1.55	1.10	1.81	2.76	1.36	1.03	1.20	0.90	0.0096
FENa jour/nuit (%)	5.75	23.42	1.91	3.18	1.70	2.05	1.40	3.33	0.0002
K urine jour/nuit (mmol/L)	1.99	1.58	1.71	1.09	1.82	1.24	2.26	1.54	0.0262
K urine jour/nuit (mmol)	5.15	3.50	4.30	2.70	3.94	2.19	3.76	3.28	0.0291
CIK jour/nuit (mL/min)	2.53	1.78	2.22	1.33	1.97	1.07	1.99	1.65	0.0797
FEK jour/nuit (%)	2.16	1.14	2.35	1.64	2.66	3.70	1.69	0.93	0.0032