

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ

ANNÉE 2024

2024 TOU3 1514

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Clara APTER

le 21 mars 2024

Simplification de l'usage de l'urine en pratique clinique :
Intérêts et limites des débits relatifs

Directeur de thèse : Pr Ivan TACK

JURY

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU

Monsieur le Professeur Ivan TACK

Madame le Docteur Marion VALLET

Monsieur le Docteur David RIBES

Madame le Docteur Adèle PILLET

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Département Médecine, Maïeutique et Paramédical
Tableau du personnel hospitalo-universitaire de médecine
2022-2023

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur CHAP Hugues	Professeur MARCHOU Bruno	
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	
Professeur LANG Thierry	Professeur PERRET Bertrand	
Professeur LAROCHE Michel	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LAUQUE Dominique	Professeur SERRE Guy	

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. MALVAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MARCHEIX Bertrand	
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie		

P.U. Médecine générale

Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale

- M. ABITTEBOUL Yves
- M. BIREBENT Jordan
- M. BOYER Pierre
- Mme FREYENS Anne
- Mme IRI-DELAHAYE Motoko
- M. POUTRAIN Jean-Christophe
- M. STILLMUNKES André

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. LAPEBIE François-Xavier	Chirurgie vasculaire
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	M. LEPAGE Benoit	
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAUPAS SCHWALM Française	Biochimie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
M. CHICOULAA Bruno
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence
M. GACHIES Hervé
Mme LATROUS Leila
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle

Remerciements

Au Professeur Dominique Chauveau

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour ces années d'enseignement. Merci pour votre aide dans mes choix tout au long de mon internat et votre soutien dans mes choix futurs.

Au Professeur Ivan Tack

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse, après m'avoir fait profiter de votre enseignement en particulier lors de mon passage dans votre service. Vous m'avez accordé votre confiance ainsi que de nouvelles opportunités. Je vous suis reconnaissante pour la patience avec laquelle vous avez conduit ce travail.

Au Docteur Marion Vallet

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Tu m'as formée lors de mon passage aux explorations, nos échanges furent et restent toujours très enrichissants. C'est toujours un plaisir de discuter avec toi, que cela soit sur le plan médical ou non. Je suis ravie de travailler bientôt à tes côtés.

Au Docteur David Ribes

Depuis le début de l'internat tu me transmets ton immense savoir et ton expérience. Apprendre à tes côtés m'aura beaucoup marquée. Je te suis reconnaissante pour ta patience tout au long de ma formation, pour la confiance que tu m'as accordée en étant toujours présent quand j'en avais besoin. J'admire la simplicité avec laquelle tu raisones sur les dossiers les plus compliqués. Et n'oublions pas : « un glomérule qui meurt c'est un néphrologue qui pleure ».

Au Docteur Adèle Pillet

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury. J'ai beaucoup apprécié les quelques moments où tu m'as accueillie et où nous avons travaillé ensemble à l'AAIR. J'admire la façon avec laquelle tu as façonné l'association et la prise en charge des patients. C'est un plaisir de pouvoir échanger avec toi.

Au Professeur Nassim Kamar, merci pour ton encadrement et ton enseignement tout au long de mon internat. Merci de nous partager ton expérience et ton savoir sur la greffe.

A Stan pour ton enseignement et ta pédagogie. Merci d'avoir dirigé mon travail de master. Merci pour les connaissances que tu m'as apportées en réanimation et la confiance que tu m'as accordée en garde.

A Antoine pour ton enseignement, ton écoute, tes conseils, ta bienveillance. Tu es toujours là quand il faut, avec un bon conseil ou une blague de carabin ! Merci pour ton soutien tout au long de mon parcours. Longue vie aux glaces et autres pâtisseries de l'internat !

A Arnaud pour toutes les connaissances que tu m'as transmises en médecine et en transplantation (et pour m'avoir fait découvrir le score de propension !). A Olivier C, merci pour ton calme et ta sérénité, pour m'avoir laissé faire en restant proche pour réparer mes erreurs.

A Laurence, pour ce semestre intense à l'UTO 2 (et ma toute première garde !), à Anne-Laure, Julie, Laure, Marie-Beatrice, Joelle pour m'avoir accompagnée tout au long de mon internat. Au docteur Seigneuric pour m'avoir enseigné la dialyse chronique et fait découvrir la biofiltration.

A tous mes chefs de clinique : A Ruben, tu m'as aidée dans mes premiers pas d'interne et transmis ta passion pour la néphrologie et la crème de marron ! A Morgane et Aliénor, pour m'avoir encadrée lors de ce deuxième semestre en Néphro 31. A Olivier Marion, pour tout ce que tu m'as transmis lors de mon semestre à l'UTO et la confiance que tu m'as accordée. A Amandine, pour ton soutien, ton rire, ta joie de vivre, tes conseils tout au long de mon internat. A Pierre-Yves, pour m'avoir transmis cette passion des calculs et pour nos discussions à refaire le monde ! A Nicolas, Eloïse, Chloé et à Nelly pour ces belles gardes ensembles (souvent bien agitées). A Clément pour ton calme, ta gentillesse et ton aide. A Clotilde, pour ton efficacité et ta bonne humeur. A Anna, parce que je n'ai pas été la plus facile des internes en 31 !

A tous mes co-internes, Sofiane, pour ton amitié, nos longues discussions. A Alexis, tu m'as transmis le RhoBb ! Merci pour ton écoute, pour notre amitié. A Rémy, pour nos longues discussions diverses et variées, ce fut un plaisir de partager l'internat avec toi. A Asma, pour ton optimisme et ta joie de vivre, pour toujours trouver le moyen de nous donner le sourire. A Pierre, pour ton aide dans les moments de doute. A Charlotte, pour ton efficacité et ta rigueur, ce fut un chouette semestre en dialyse. A Matilde pour tes conseils pertinents lors de mon semestre à Tarbes. A Maeva, ta rigueur et tes transmissions parfaites m'ont servi d'exemple. A Julien, pour tes conseils pragmatiques sur la néphro. Aux plus ou moins jeunes co-internes : Sarah (qui aura eu cette dure tâche de chapoter cette belle famille d'internes), Lucas, Thomas, Vincent, Anastasia, Charlotte, Camille, Delphine, Cécile et Marianne (parce que ce fut un chouette semestre en néphro !), Rayane, Emma, Emily et les plus jeunes nouveaux : tenez-le coup, ça en vaut la peine !

Aux co-internes non néphrologues : à Ondine et Tiphaine, car vous avez été comme mes mamans lors de ce semestre en 31 quand j'étais encore au début... A Lucien pour ce chouette semestre en réanimation, pour ton calme à toute épreuve.

A l'équipe de néphrologie Tarbaise, pour m'avoir accompagnée dans mes premiers pas d'interne, merci au Dr Hemery, au Dr Raynaud.

Aux équipes IDE et AS de la néphrologie, du DNTO et de la dialyse : merci pour votre accueil et votre patience. Merci pour m'avoir guidée dans mes premiers pas d'interne.

A l'équipe du CH de Cahors : A Serigne, merci pour ta patience, ton écoute, nos longues discussions sur la néphrologie et sur le monde ! Merci de m'avoir laissé du temps pour achever ce travail. A Wassim, Céline, Luciana et Abdel, merci pour ce semestre à vos côtés. Aux infirmières de néphrologie (même la police le samedi soir ;-)), de dialyse, à Meggy et Sandra, et aux secrétaires de choc, Audrey et Céline. Sans oublier les co-internes, dont ce travail m'a un peu éloignée.

A mes amis et ma famille

Les tarbais, éternels compagnons de route de cet internat même si vous êtes tous bien plus avancés que moi ! A Claire, pour cette amitié qui perdure. Je suis sûre que tu sauras t'épanouir où que tu travailles. Plein de bonheur avec Faustin. A Lucile, pour cette amitié nouée en trois ans de coloc, pour les confinements passés ensemble devant Top Chef ! Je te souhaite le meilleur (à Toulouse, il ne pleut pas tant que ça ;-)). A Mélanie et Valentin, toujours présents pour réunir la team autour d'un bon dîner, et une petite aventure en montagne ! A Axel et Héloïse, je suis heureuse de partager cette passion pour la mer avec vous. Hâte d'être à votre mariage ! A Camille, pour ta franchise et ta gentillesse. A Marlène et Justine, pour ces joyeux moments passés à vos côtés. A Alexis pour ces moments épiques et ta joie de vivre. A Clothilde, Madeleine, Simon, Alizée, Lucie, Jeep, Sophie, et tous ceux que j'oublie : ce semestre n'aurait pas été le même sans vous !

A Sophie, pour ces belles randos et petites excursions qui furent des bouffées d'air pendant ces longues années et à Baptiste et Ludo, la team Ranguel avec les bons fous rires. A Jon, belle amitié après une rencontre improbable au début de l'internat, ce furent cinq belles années à discuter de sujets variés (pas de médecine) en déambulant dans les rues de Toulouse ! Merci pour m'avoir fait partager ton ouverture d'esprit.

A Athenaïs, amie de toujours, pour tous les merveilleux moments que l'on a passés ensemble. Parce que tu es toujours là, quelques soient les circonstances, quand j'ai besoin de toi. La distance nous éloigne peut-être temporairement mais elle n'aura pas raison de notre amitié.

A Cybèle, pour cette amitié sans faille. Pour tes conseils, ton soutien ta bonne humeur à toute épreuve ! Ton futur mariage me réjouit (mais franchement tu aurais pu choisir le lieu en Bretagne ;-))

A Kevin, pour ton soutien pendant toutes ces longues années d'études. Toujours partant pour un week-end d'exploration ! Je suis contente que l'on soit amis. Et à Simon et Elise, pour ces chouettes années d'externat.

A Audrey et Noémie, compagnes de route du lycée, pour les bons fous rires à mettre des sardines dans l'eau à Douarnenez, à réviser le bac de français dans la Manche.

A Ya, pour tout ce que tu m'as apportée depuis que je suis née, pour toutes les histoires que tu m'as confiées.

A Pierre, notre rencontre improbable m'apporte un immense bonheur. A nos mémorables nav, parfois bien mouillées, et à toutes nos futures péripéties !

A Alice, ma (petite) sœur adorée chérie que j'aime tant, bien plus mature et décidée que moi parfois (tout le temps ?) ! Je continuerai à te demander de l'aide (même si tu me réponds : "demande à chat GPT !"). Long live the ~~king~~ ! You and Maqs !

A ma mère, parce qu'il a fallu me supporter presque 30 ans dont plus de 10 en médecine. Tu m'as toujours soutenue dans mes choix, quels qu'ils soient, pendant ces longues années. Tu en as passé du temps à m'écouter vouloir refaire l'hôpital... Merci d'avoir corrigé toutes mes fautes d'orthographe (même les plus extraordinaires !).

A mon père, oui mon ordinateur aura tenu jusqu'à ma thèse ! Tu m'as aussi supportée depuis 30 ans ! Merci de m'avoir toujours soutenue, et transmis énormément (à commencer par mon premier foulard EI). Je finirai bien par accepter la nouveauté, y compris l'intelligence artificielle !

Vous m'avez amenée tous les deux là où je suis aujourd'hui, vous m'avez accompagnée tout en respectant mes choix. Vous avez toujours été là pour moi.

Table des matières

Introduction	7
Préambule	7
1. Contraintes et difficultés à l'utilisation de l'urine en pratique médicale courante	8
A. Biochimie de l'urine	8
a/ Techniques de prélèvement et de conservation, dosages en biochimie courante.....	8
b/ Types de recueils possibles	9
B. Difficultés d'interprétation des données	11
a/ Les recueils des urines des 24 heures, un « gold standard » ?.....	11
1/ Un recueil des urines des 24 heures est-il complet ?	11
2/ Un seul recueil des urines des 24 heures est-il suffisant ?	13
b. Des urines des 24 heures aux spots urinaires	14
2. De la bandelette urinaire classique vers des technologies innovantes	16
A. Données disponibles sur une bandelette urinaire standard	16
B. La technologie Usense	17
a/ Un concept novateur	17
b/ Technologies utilisées.....	17
3. Quelques exemples d'applications envisagées	18
A. L'hypertension artérielle : moins de sel et plus de potassium ?	18
B. Lithiase urinaire : objectif dilution	20
C. Rein, métabolisme et nutrition	21
Synthèse	23
Objectifs	24
Matériels et méthodes	25
Résultats	27
1. Nombre et description des recueils incomplets	27
a. Description des caractéristiques globales de la population.....	27
b. Description des recueils considérés comme incomplets dans cette population	29
c. Recueils mal classifiés en fonction des autres méthodes existantes	30
2. Caractéristiques des deux principaux marqueurs de débit urinaire	31
a. Créatininurie	31
b. Osmolarité urinaire.....	33
3. Etude des ratios urinaires	34
a. Ratios prédictifs.....	34
b. Ratios moins prédictifs.....	38

4. Etude des ratios dans deux situations cliniques	41
a. Consommation de sel et de potassium et pression artérielle	41
b. Nutrition et métabolisme	48
Discussion	51
1. Complétude des recueils urinaires et déterminants de la créatininurie	51
2. Corrélations entre débits et ratios urinaires	53
3. Utilisation des ratios à la créatininurie en pratique clinique.....	56
Conclusion	61
Bibliographie	62
Figures supplémentaires	71

Introduction

Préambule

« La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre et indépendante : le mécanisme qui la permet est celui qui assure dans le milieu intérieur le maintien de toutes les conditions nécessaires à la vie des éléments. [...] La fixité du milieu suppose un perfectionnement de l'organisme tel que les variations externes soient à chaque instant compensées et équilibrées. Bien loin, par conséquent, que l'animal élevé soit indifférent au monde extérieur, il est au contraire dans une étroite et savante relation avec lui, de telle façon que son équilibre résulte d'une continuelle et délicate compensation établie comme par la plus sensible des balances. »

La notion de milieu intérieur et sa constance sont les bases de la physiologie de la vie énoncées par Claude Bernard en 1878 dans son ouvrage posthume *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*. A l'état physiologique, les paramètres biologiques sanguins reflètent donc l'état du milieu intérieur à un instant donné. Les normes des paramètres sanguins tels que la natrémie ou la kaliémie sont bien définies ; toute variation en dehors de ces normes signe le plus souvent un état pathologique. En revanche, elles ne sont pas un bon reflet des efforts homéostatiques mis en œuvre pour maintenir l'équilibre du milieu intérieur.

Le rein, via la filtration glomérulaire et les remaniements de l'urine primitive par les différents segments tubulaires, est le principal organe de régulation du milieu intérieur. Celui-ci, par le biais de la réabsorption et de la sécrétion tubulaire maintient constant la volémie, l'osmolarité, permet la gestion d'une charge en potassium, participe à l'élimination des produits de dégradation du métabolisme tels que l'urée et l'acide urique, régule le pH en éliminant la charge acide et en reconstituant le stock alcalin. La composition de l'urine reflète donc les efforts homéostatiques du rein, et les éventuelles défaillances de régulation du milieu intérieur. Reflétant une part importante du métabolisme, l'urine est également une source importante d'informations quant au statut nutritionnel. Enfin, de nombreux médicaments étant excrétés dans l'urine, leur détection ou celle de leurs métabolites apportent également de précieuses informations quant à l'observance d'un traitement.

Malgré l'apport indéniable que constitue l'interprétation d'un recueil urinaire, l'analyse de l'urine reste relativement marginale en pratique médicale courante, en dehors de certaines spécialités. D'une part, l'obtention d'un recueil urinaire interprétable n'est pas toujours aisée. D'autre part, les dosages, ainsi que leur interprétation, ne sont pas toujours facilement disponibles (difficultés techniques, délocalisation nécessitant un transport et donc une conservation des urines).

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux obstacles à l'usage de l'urine, qu'ils soient en lien avec un problème de recueil, de dosage ou d'interprétation des données. Dans un deuxième temps, nous décrirons une méthode innovante laissant entrevoir un accès facile et rapide à des données urinaires. Nous en envisagerons les potentielles applications à travers deux exemples cliniques.

1. Contraintes et difficultés à l'utilisation de l'urine en pratique médicale courante

A. Biochimie de l'urine

a/ Techniques de prélèvement et de conservation, dosages en biochimie courante

L'analyse d'urines en biochimie est courante en pratique. Elle impose d'une part des précautions pré-analytiques maîtrisées, et d'autre part elle nécessite des précautions particulières sur certains automates. Les recommandations européennes actuelles proposent une analyse de l'urine dans l'heure suivant le prélèvement ou dans les 4 heures si l'urine est conservée à +4°C. En ce qui concerne le dosage de la protéinurie, les protéines sont globalement stables dans les urines même après congélation à -80 °C. Toutefois ce n'est pas le cas de l'albumine qui se dénature dès -20°C, ce qui peut modifier le résultat du dosage^{1,2}. En pratique, la plupart des électrolytes sont stables quelques soient les conditions de conservation, même si le refroidissement accélère la cristallisation des électrolytes peu solubles comme le calcium.

La matrice urinaire est incompatible avec certains automates utilisés en biochimie. Les automates actuels sont de moins en moins compatibles avec des matrices différentes (sérum,

plasma, urine). L'urine étant un milieu particulièrement acide et hyperosmolaire, des difficultés techniques peuvent être rencontrées (notamment avec certaines électrodes). Le dosage de la créatinine urinaire semble globalement robuste, en dehors de quelques interférences décrites avec la méthode de Jaffe (glucose) qui ne sont plus retrouvées avec les dosages enzymatiques³. Les concentrations urinaires de créatinine sont nettement plus élevées que les concentrations sanguines, rendant le dosage plus facile.

Certains dosages réalisés en pratique courante doivent être interprétés avec précaution. Si l'on prend l'exemple de la lithiase urinaire, certaines études retrouvent des variations d'uricurie du simple au double en fonction du traitement pré-analytique⁴. En effet, on sait que l'urate est très peu soluble dans l'urine à pH acide. Il a été montré qu'il n'existe pas de relation linéaire entre le dosage de l'uricurie à pH acide et après alcalinisation de l'échantillon urinaire⁴ ce qui en rend l'interprétation difficile. Le dosage de l'oxalurie est également impacté par les conditions pré-analytiques. Il existe une accélération de la cristallisation d'oxalate de calcium à froid⁵. Hors les recommandations actuelles préconisent de réfrigérer les urines si l'analyse doit être différée (recueils des urines des 24 heures).

Le ionogramme urinaire se fait actuellement dans des tubes de prélèvement sans conservateur et sans pré-traitement. Les conditions pré-analytiques (conditions et temps d'acheminement) ne sont pas particulièrement standardisées. Il existe peu de recommandations mais surtout peu de données sur l'impact du pré-analytique dans le dosage de la natriurie, de la chlorurie et de la kaliurie.

b/ Types de recueils possibles

Il existe trois sortes de recueils urinaires : l'échantillon sur une miction, le recueil des urines des 24h et le recueil d'urines sur une période précise et très brève ; les deux derniers permettent de calculer des débits. Le dernier, bien que particulièrement informatif, est peu disponible en pratique courante et relève de services spécialisés de physiologie et explorations fonctionnelles.

De fait, en pratique, les recueils des urines des 24 heures sont souvent considérés comme le « gold-standard » pour l'étude des urines car ils sont à la fois le reflet de l'alimentation mais aussi de l'effort et/ou de la défaillance homéostatique du rein. Ainsi, l'urée urinaire est certes le reflet de la charge protidique mais elle est également un produit du métabolisme basal. Une situation d'hypercatabolisme (hyperthyroïdie par exemple) entrainera donc une augmentation de l'excrétion d'urée sur les 24 heures, indépendamment de la

consommation de protéides. La calciurie des 24h est le reflet d'un métabolisme bien plus complexe que la seule gestion d'une charge alimentaire en calcium puisqu'elle dépend à la fois des apports alimentaires, de l'absorption digestive mais aussi du turn-over osseux. Une augmentation de la calciurie des 24 heures ne permet pas, en l'absence d'autres dosages, de préjuger de son mécanisme. De même, une hyperoxalurie intermittente en lien avec l'alimentation ne sera pas toujours visible sur un recueil des urines des 24 heures.

Le recueil des urines des 24 heures, bien que souvent privilégié par les médecins, est particulièrement contraignant comme examen pour les patients. Il en découle que la qualité du recueil est souvent médiocre. Dans une étude menée en Croatie chez des patients ambulatoires, 34 % des patients n'avaient pas conscience de la bonne méthode de recueil des urines des 24h malgré les explications délivrées par le laboratoire ou le médecin. Par ailleurs, 17% des patients disaient boire plus qu'habituellement, ce qui pose le problème de l'interprétation de tels recueils⁶.

Les spots urinaires à jeun sont le reflet du métabolisme de base et de l'effort rénal pour maintenir constant le milieu intérieur. Par exemple, le ratio Na/K, témoigne de l'effort rénal de réabsorption du sodium afin de maintenir la volémie constante. Si l'on reprend l'exemple de la calciurie, une calciurie à jeun augmentée sera le reflet d'une augmentation du turn-over osseux ou d'une fuite rénale primitive mais ne sera pas le reflet d'une hyper-absorption digestive. Le spot urinaire est beaucoup plus facile à obtenir qu'un recueil des urines des 24 heures, mais l'absence de marqueur universel de dilution des urines et d'estimateur de débit rend difficile l'extrapolation des données.

La mesure précise des débits d'électrolytes à jeun permet de s'affranchir du problème de dilution des urines. Il s'agit du troisième type de recueil possible. Un débit de phosphaturie à jeun normal chez un patient ayant une phosphaturie des 24 heures abondante de par un apport important en protéines animales dans son alimentation, rendra moins l'hypothèse d'un diabète phosphaté. Néanmoins, la mesure précise des débits et des volumes excrétés est délicate en pratique courante et donc réservée à des services spécialisés d'explorations fonctionnelles. Pour cette raison, nous nous intéresserons donc par la suite uniquement aux recueils des urines des 24 heures, dont on verra la difficulté à s'assurer de leur complétude, et aux spots urinaires.

B. Difficultés d'interprétation des données

a/ Les recueils des urines des 24 heures, un « gold standard » ?

1/ Un recueil des urines des 24 heures est-il complet ?

Bien que les recueils urinaires des 24h soient souvent présentés comme des « gold standards », ils sont souvent incomplets ce qui rend leur interprétation délicate voire peu fiable. Pour un patient donné, savoir si un recueil des 24h est complet n'est pas aisé en pratique courante.

L'utilisation de la créatininurie comme marqueur de complétude des recueils des urines des 24 heures repose sur le constat de la constance de l'excrétion urinaire de créatinine sur le nycthémère^{7,8}. La créatinine est librement filtrée par le glomérule et n'est pas réabsorbée au niveau du tubule. En revanche, sa sécrétion tubulaire représente 10 à 20 % de la charge filtrée et elle augmente en cas d'insuffisance rénale.

Si l'on considère uniquement les normes de créatininuries en fonction du sexe (8-17 mmol chez l'homme et 6 à 13 mmol chez la femme, au-delà des nombreuses valeurs disponibles, très variables selon les études⁹), les écarts sont tels que l'on peut aisément sur ou sous-estimer de 50% ou plus la complétude d'un recueil. En effet, si l'on prend l'exemple d'une femme ayant une faible masse musculaire, un recueil contenant 13 mmol de créatininurie se situerait dans la norme et qu'il serait en fait en grand excès chez une personne dont la créatininurie des 24h serait plutôt de l'ordre de 6 mmol. Les paramètres morphologiques, avec l'âge et le sexe sont ceux qui influent le plus sur les variations interindividuelles de créatininurie¹⁰.

Une autre méthode consiste donc à estimer à partir de la masse corporelle le débit de créatininurie des 24h. Ainsi, celle-ci serait d'environ 10 à 20 mg/kg chez la femme et 15 à 25 mg/kg chez l'homme¹¹, compte-tenu de la masse musculaire plus importante chez l'homme à poids égal (la créatininurie étant le reflet de l'utilisation musculaire de créatine). Cette méthode présente plusieurs défauts. D'une part, elle est difficilement applicable pour une population n'ayant pas un morphotype standard. Ainsi, chez les patients obèses, il a été montré que la créatininurie est plus corrélée au BCM (body cell mass, mesuré par impédancemétrie, qui permet de s'affranchir de la masse grasse) qu'au poids¹². D'autre part, les variations de production et d'élimination de créatinine sont telles d'un individu à l'autre qu'il reste difficile de prédire, uniquement avec le poids et la créatininurie des 24h,

l'exactitude d'un recueil. Si l'on utilise les nomogrammes proposés par James et al¹¹, une créatininurie des 24h mesurée à 1800 mg par 24h pour un homme pourrait être compatible avec un poids variant de 60 à 90 kg, soit une différence d'un tiers à la moitié.

Compte-tenu de la variabilité inter-individuelle d'excrétion urinaire de créatinine, plusieurs auteurs ont tenté d'établir des formules permettant de prédire au mieux la créatininurie des 24 heures. Geber et al ont développé une équation plus précise permettant de prédire l'excrétion urinaire de créatinine des 24 heures en fonction du sexe, du poids, de l'ethnicité et de l'âge. L'équation (créatininurie des 24h = 699 – (421,9 si femme) + 7,64 * poids (pounds) – 25,82 (si blanc) – 2,67 * âge (années))^{13,14}, bien que très performante (r=0,89), a néanmoins été développée sur des recueils des urines des 24h considérés comme complets lorsque l'excrétion urinaire de créatinine des 24h était supérieure à 20 mg/kg chez l'homme et 15 mg/kg chez la femme. En 2011, à partir de la cohorte CKD-EPI, une autre formule a été proposée. Celle-ci inclut l'âge, le sexe, et la phosphatémie. L'inclusion d'autres paramètres tels que la taille ou la créatininémie ne permettait pas d'améliorer le modèle¹⁵.

Enfin, il a été montré que lorsque les recueils sont répétés, la variation intra-individuelle de créatininurie des 24h sur des recueils espacés de plusieurs années était de 15%¹¹. Certains auteurs proposent donc de comparer la créatininurie des 24h intra-individuelle dans le temps, comme une manière d'estimer la qualité d'un recueil. Le simple fait que l'excrétion journalière intra-individuelle de créatinine puisse varier de plus de 20 %^{16,17} est un indicateur de la difficulté liée à l'utilisation de la créatininurie comme marqueur de complétude des recueils urinaires.

Au vu de l'incertitude laissée par la simple analyse de la quantité de créatinine urinaire, d'autres méthodes ont été développées pour étudier le caractère complet des recueils des urines des 24h. L'utilisation d'un marqueur exogène tel que le PABA a été proposée. L'utilisation de l'acide para-aminobenzoïque a été proposée en 1983 par Bingham et Cummings¹⁸. Il s'agit d'un précurseur de l'acide para-amino-hippurique, réputé non toxique et complètement absorbé au niveau digestif. En revanche, on le retrouve parfois dans des compléments alimentaires (vitamine B), qui ne doivent pas être pris en cas d'utilisation de cette méthode. Le PABA est administré per os et si plus de 85% du PABA est présent dans le recueil des 24h, alors celui-ci est considéré comme complet. Il a par la suite été montré que l'excrétion urinaire du PABA diminue avec l'âge. De plus, la méthode de dosage des

métabolites urinaire peut-être faussée par la prise de paracétamol. Avec cette méthode, le taux de recueils complets varie en fonction des études, de 53 à 94 %.

Dans une méta-analyse publiée en 2016, regroupant huit études différentes soit plus de 3 000 patients, John et al ont évalué l'intérêt du PABA¹⁹. De manière générale, utiliser la créatininurie (quelque soit la méthode utilisée) comparée au PABA permet certes une bonne spécificité mais avec une sensibilité ne dépassant pas 65%. Néanmoins, le PABA n'est pas un gold standard et peut être mis en défaut, notamment lorsque les mictions oubliées ou ajoutées sont à distance des repas (quantification par HPLC dans les urines dans les 8 heures suivant la prise) ou bien en cas de troubles gastro-intestinaux à l'origine d'une diminution de l'absorption.

En se basant sur une partie de la cohorte NephroTest (cohorte prospective de patients insuffisants rénaux chroniques ayant débuté en 2000) pour laquelle une mesure du DFG par la méthode du chrome-EDTA a été réalisée, Haymann et al estiment entre 65 et 78 % le nombre de recueils valides. Pour tester la validité d'un recueil, les auteurs proposent de calculer le ratio entre la clairance de la créatinine des 24h et la clairance mesurée au cours de la mesure du DFG au 51Cr-EDTA (moyenne de 5 à 7 périodes de 30 minutes). Un ratio supérieur à 30% signait un recueil incomplet¹⁶. Lorsque l'on compare dans cette même étude la clairance de la créatinine des 24h avec le DFG estimé (MDRD), 50% des recueils sont considérés comme incomplets ou en excès. Par ailleurs, la créatininurie des 24h était mieux corrélée au DFG mesuré qu'au DFG estimé dans une population d'insuffisants rénaux chroniques²⁰.

Finalement, les réserves détaillées ci-dessus concernant la fiabilité d'un recueil des urines des 24 heures avaient déjà conduit Cockcroft et Gault à développer en 1976 une formule d'estimation du DFG permettant de s'affranchir de la mesure de la clairance de la créatinine sur les 24 heures²¹.

2/ Un seul recueil des urines des 24 heures est-il suffisant ?

A la fin des années 2010, la préparation d'une éventuelle mission sur Mars a permis de créer des conditions intéressantes pour l'exploration de l'homéostasie hydro-sodée. En effet, les régimes alimentaires étaient parfaitement contrôlés et les sujets présents pour des durées longues d'exploration (105 et 205 jours), sans variation de la gravité. Les variations

journalières de l'excrétion sodée étaient telles qu'il était nécessaire de répéter les recueils (jusqu'à 7) de manière à obtenir une plus grande fiabilité. Avec un unique recueil des 24h, 50 % des patients étaient mal classés concernant leur consommation sodée (c'est-à-dire une erreur d'au moins 3 grammes d'apport de NaCl). Luft et al avaient d'ailleurs déjà montré dans les années 80 que les recueils urinaires des 24h répétés permettaient de traduire une consommation « moyenne » de sodium malgré des fluctuations journalières²². La répétition des recueils des urines des 24h permettait d'augmenter la corrélation entre l'apport sodé et la natriurèse (la corrélation augmentait jusqu'à neuf recueils). De manière générale, l'extrapolation des données d'un seul recueil des urines des 24 heures est délicate et la sensibilité augmente lorsque l'on multiplie les recueils.

Ces réserves concernant les recueils des urines des 24h ont conduit plusieurs auteurs à s'intéresser aux spots urinaires à différents moments de la journée et aux informations que l'on peut en extrapoler.

b. Des urines des 24 heures aux spots urinaires

L'estimation des débits urinaires par un spot urinaire pourrait permettre de s'affranchir de la difficulté liée aux recueils urinaires sur un temps donné. L'incertitude liée aux difficultés de recueil exposées plus haut est toutefois à confronter à la moindre précision des ratios.

L'utilisation d'un échantillon urinaire nécessite d'avoir au préalable établi un marqueur de dilution/débit des urines permettant de normaliser les concentrations mesurées. C'est ainsi que les ratios de la protéinurie à la créatinine urinaire ont été développés dans les années 1980²³. Ce ratio, bien corrélé au débit de protéinurie, est désormais utilisé en pratique courante. Les ratios protéinurie/créatininurie ou albuminurie/créatininurie semblent être aussi prédictifs d'événements cardiovasculaires ou du déclin de la fonction rénale dans le cadre d'une néphropathie glomérulaire que leurs équivalents sur les urines des 24 heures²⁴. Le biais de la complétude du recueil joue sans doute un rôle important dans l'imprécision de ces derniers.

D'autres marqueurs de dilution des urines ont été développés. L'osmolarité urinaire est bien corrélée à la créatininurie. Certains auteurs l'ont donc utilisée, notamment en toxicologie (médecine du travail) lorsqu'il existe un biais potentiel lié à l'utilisation de la créatininurie.

En effet, certains toxiques recherchés sont connus pour entrer en compétition avec l'excrétion de créatinine urinaire. L'osmolarité urinaire semble moins impactée par le diabète, l'insuffisance rénale chronique, l'âge et le sexe que la concentration urinaire de créatinine ¹⁰. L'osmolarité urinaire est bien corrélée à la densité urinaire. La mesure de la densité urinaire étant moins fiable que celle de l'osmolarité, il n'y a pas d'intérêt à normaliser la dilution des urines par la densité urinaire.

L'utilisation d'un échantillon urinaire (et non pas d'un recueil des 24 heures) pose la question du moment où cet échantillon est prélevé. En effet, les urines étant le reflet du métabolisme, les excréta sont sensiblement différents à jeun et après un repas.

Si l'on prend comme exemple le sodium, la majeure partie (77%) de l'excrétion sodée semble être diurne ²² et l'excrétion sodée nocturne reflète peu la quantité ingérée en moyenne. Dans la même étude, les femmes semblent avoir une excrétion nocturne de sodium plus importante que les hommes (25,5% contre 19%, quelque soit l'origine ethnique), bien que cette différence ne soit a priori pas significative. Ces constatations posent la question de la pertinence de l'analyse d'un échantillon des urines du matin en fonction de la question posée. Dans le cadre de l'estimation de la consommation sodée, Mann et al ont montré qu'un échantillon urinaire en fin de journée avant le repas du soir était nettement mieux corrélé à la natriurèse des 24 heures qu'un échantillon matinal ²⁵. En ce qui concerne la lithiase urinaire, les travaux de Tiselius ont montré qu'un échantillon d'urine prélevé dans l'après-midi est le mieux corrélé aux excréta sur les 24 heures.

Les apports alimentaires sont à l'origine de variations notables de débits urinaires au cours de la journée. Il est donc difficile d'extrapoler des données d'un échantillon urinaire pour obtenir des estimations des excréta des 24h. Des auteurs japonais ont proposé en 1992 une formule d'estimation de la consommation sodée à partir d'un simple spot urinaire prélevé à jeun après une première miction afin de s'affranchir des urines de la nuit. Si cette formule permet effectivement d'obtenir des résultats corrects à l'échelle d'une population, la prédiction individuelle est faible. En effet, l'estimation individuelle peut varier de plus ou moins 50 % par rapport à la valeur mesurée, ce qui constitue un frein majeur à l'utilisation individuelle de cette formule. Celle-ci reste néanmoins applicable dans les études de population à grande échelle ²⁶. D'autres formules ont été proposées dans le cadre de grandes études épidémiologique (INTERSALT notamment) mais les valeurs prédictives individuelles restent médiocres et limitent nettement leur utilisation en clinique au quotidien.

L'accès à une analyse des urines rapide et interprétable avec un degré de précision connu est essentiel pour le clinicien en pratique courante. La disponibilité rapide des urines, la possibilité de répétition de prélèvements non invasifs en font un examen de choix « au lit du patient ». Pour ce faire, des outils d'analyse rapide ont été développés et sont en voie de perfectionnement.

2. De la bandelette urinaire classique vers des technologies innovantes

A. Données disponibles sur une bandelette urinaire standard

Le développement des premières bandelettes urinaires remonte aux années 1950. Ces dernières sont un examen simple, rapide et peu coûteux, actuellement très utilisé pour le dépistage en médecine générale, en médecine scolaire et en médecine du travail. Les données apportées sont semi-quantitatives²⁷. Les informations métaboliques délivrées par les bandelettes urinaires actuelles sont le pH (témoin de la sécrétion de protons), et la glycosurie qui, si elle apparaît dans un contexte de normoglycémie, est souvent le témoin d'une tubulopathie proximale. La densité urinaire est également intéressante à prendre en compte dans un contexte lithiasique. Ces bandelettes ont des limites : risque de faux négatifs de protéinuries ou d'hématurie, interaction de certains réactifs avec différentes substances comme la vitamine C, mauvaises corrélations des densités urinaires avec l'osmolarité... Enfin, la fiabilité de la bandelette varie considérablement d'un lot à l'autre.

La sensibilité des bandelettes urinaires a été améliorée par la lecture automatisée (apparue au début des années 2000) qui diminue la variabilité associée à la lecture individuelle²⁸.

Certaines bandelettes « modernes » ont intégré une estimation de la concentration urinaire de créatinine²⁵. Il s'agit de bandelettes colorimétriques ; les résultats sont semi-quantitatifs. Des bandelettes urinaires dites au chlore ont été développées dans le but d'estimer l'état d'hydratation des patients. Il s'agit de colonnes capillaires greffées avec du sodium dichromate dont la couleur change lors de la réaction avec les ions chlorure. Néanmoins, les concentrations obtenues avec ces bandelettes ne sont que moyennement corrélées aux chloruries des laboratoires lorsqu'elles sont utilisées pour l'appréciation de la volémie^{29,30}. Leur utilisation dans le cadre de l'estimation de la consommation sodée semble toutefois un peu plus fiable²⁵.

B. La technologie Usense

a/ Un concept novateur

L'idée de la startup Usense est de créer un dispositif permettant de doser rapidement et simultanément de nombreux paramètres urinaires. Cela permettrait de s'affranchir des conditions de pré-analytiques variables (et parfois non respectées...) et de pouvoir doser sur un unique prélèvement non manipulé, non divisé, de nombreux paramètres jusque-là uniquement dosables sur des automates différents et centralisés en laboratoire. Les résultats sont rendus très rapidement (dans un temps de quelques dizaines de secondes). Le dispositif, nommé JIMINI, est de petite taille et facilement manipulable. Une interface permet de visualiser les résultats et apporte des informations quant à leur interprétation. La rapidité de rendu et la simplicité d'analyse permet de répéter les examens chez un même patient et de voir leurs évolutions dans le temps. L'analyse est directement faisable chez le praticien ou dans le service, à l'instar des bandelettes urinaires classiques.

b/ Technologies utilisées

La technologie proposée par Usense combine la spectrométrie et la conductimétrie comme méthodes de dosages. La conductivité, ou capacité d'un liquide à laisser passer un courant électrique, est particulièrement adaptée à l'étude des molécules chargées dans l'urine. Le dispositif proposé par Usense repose sur la miniaturisation d'électrodes en diamant dopées au bore. Ces électrodes ont plusieurs propriétés physiques intéressantes pour les dosages urinaires. La fenêtre de potentiel du diamant est large, ce qui permet de cibler un grand nombre d'espèces chimiques. Dans le cadre d'électrodes standard, ces espèces risqueraient de subir des phénomènes d'oxydo-réduction. Les mesures sont particulièrement reproductibles (faible courant capacitif lorsque le potentiel de l'électrode est modifié, ce qui limite l'impact lié au fonctionnement de l'électrode). Les électrodes en diamant sont résistantes à de forts courants ce qui rend plus aisé leur entretien et ont une durée de vie longue (grande résistance à la corrosion comparé à d'autres types d'électrodes). L'ensemble de ces capacités est un atout pour l'analyse de l'urine. Les dosages de plusieurs éléments de l'urine (par exemple le glucose, la créatinine, les électrolytes, certains médicaments...) sont réalisés rapidement et à

faible coût. La miniaturisation du système et l'adaptation particulière à la matrice urinaire sont deux des principaux enjeux du développement de ce système.

La spectrométrie étudie les échantillons urinaires via leur capacité à absorber la lumière. Les molécules étudiées sont les métabolites, les protéines, les acides aminés... L'utilisation de la spectrométrie dans l'analyse courante des urines est pour l'instant limitée par la quantité de données générées. Afin de faire face à ce problème, l'équipe de Usense développe des modèles de « machine learning » à partir de bases de données importantes. Cette technologie a déjà été testée avec succès sur des données sanguines (glycémie et insulïnémie).

3. Quelques exemples d'applications envisagées

A. L'hypertension artérielle : moins de sel et plus de potassium ?

L'impact de l'hypertension artérielle est majeur dans nos sociétés, que cela soit à l'échelon individuel ou en terme de santé publique. Selon un rapport récent, 30 % de la population française des plus de 60 ans est hypertendue, 25 % des hypertendus ont une pression artérielle contrôlée et l'inobservance dépasse les 50 %³¹. La morbi-mortalité engendrée par l'HTA est majeure (majoration de la prévalence des infarctus et des AVC, y compris pour des niveaux de pression artérielle relativement bas)^{32,33}.

L'idée d'une relation entre le sel (NaCl) et la pression artérielle est ancienne. Le médecin chinois Huang Ti Nei Ching Su Wein Huang décrivait déjà en 1700 avant JC un pouls mieux frappé en cas de consommation sodée importante. De façon plus récente, la morbi-mortalité engendrée par une consommation sodée importante a bien été démontrée dans les années 1950 au Japon. En effet, la prévalence particulièrement élevée des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques y était en lien avec une consommation sodée importante, parfois de plus de 20 grammes par jour. Les politiques publiques de baisse de la consommation de sel ont permis de réduire l'incidence des AVC hémorragiques³⁴.

Débutée en 1981 et regroupant plus de 10 000 sujets âgés de 20 à 59 ans recrutés dans 52 centres, l'étude INTERSALT a permis de mettre en évidence un lien entre la pression artérielle et la consommation de sel (dès lors que la consommation de sel est supérieure à 3

grammes par jour³⁵) y compris après ajustement sur l'excrétion urinaire de potassium ; cet effet s'accroît avec l'âge. Ainsi, on estime qu'une diminution de la consommation sodée d'environ 5,5 grammes par jour permettrait de limiter de 9 mmHg l'augmentation moyenne de la pression artérielle systolique (et 4,5 mmHg pour la diastolique) de 25 à 55 ans.

Le régime des humains avant l'apparition de l'agriculture comprenait moins de 1 gramme de sel par jour alors que la consommation sodée moyenne actuelle est de l'ordre de 7 à 15 grammes par jour de NaCl. Un gramme de sel contient 390 mg de sodium et 610 mg de chlorure (soit 17 mmol de Na et de Cl). Un gramme de sodium équivaut à environ 2,5 grammes de sel. La consommation de sel n'est pas toujours aisée à évaluer chez un patient. Elle peut être mal estimée par le patient, notamment en raison de sources de sel « cachées » (plats préparés, bouillons-cubes...), non identifiables par les patients³⁶. Les recommandations actuelles préconisent de ne pas dépasser 6 grammes de sel par jour dans le cadre d'une hypertension artérielle ou d'une insuffisance rénale chronique. En cas d'insuffisance cardiaque, le régime hypo-sodé est plus strict (4 grammes de sel par jour). Ces recommandations prennent appui sur plusieurs grandes cohortes ayant permis d'établir un lien entre une consommation sodée chiffrée et la morbi-mortalité cardiovasculaire.

L'étude PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) regroupe des données de plus de 100 000 patients (étude multicentrique mais proportion importante de population chinoise), analysées de façon rétrospective et sans intervention. La consommation sodée est estimée à partir de la formule de Kawasaki (formule qui tend à surestimer la consommation sodée) à partir d'un échantillon d'urines du matin à jeun. Si l'on considère une excrétion sodée normale estimée de 4 à 6 grammes de sodium par jour (soit 2,5 fois plus de sel), il existe un sur risque de mortalité cardio-vasculaire toutes causes confondues (OR 1,15) dès un apport de sodium de 7 grammes par jour. Ce risque persiste après ajustement sur la pression artérielle et sur une population à très faible risque cardio-vasculaire³⁷. Les régimes pauvres en sel auraient quant à eux aussi un risque plus élevé de mortalité, même après ajustement sur les facteurs diététiques. Néanmoins, la formule de Kawasaki ne semble que peu appropriée pour estimer de faibles consommations sodées (<5g par jour). A noter que la consommation sodée moyenne estimée dans l'étude PURE était de 12 grammes par jour.

De façon prospective, l'impact de la consommation sodée sur la pression artérielle est confirmé par l'effet d'un régime plus pauvre en sel, de type DASH par exemple (avec ou sans hypertension au préalable)³⁸. Une méta-analyse de plusieurs cohortes ayant chacune une estimation de la consommation sodée et potassique via des recueils des urines des 24 heures a

montré une augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire (HR à 1,18 par augmentation de 2,5 grammes de NaCl de la consommation sodée journalière). Il existe un effet protecteur du potassium pour des consommations supérieures à 3 grammes par jour³⁹.

La consommation de potassium aurait un rôle protecteur sur la survenue d'événements cardio-vasculaires. L'Organisation Mondiale de la Santé recommande un apport journalier en potassium de 90 mmol (soit 3.5 grammes). L'apport en potassium semble avoir considérablement diminué au cours du temps (régime des chasseurs/cueilleurs estimé à plus de 5 grammes par jour)⁴⁰. 85 à 90 % du potassium est éliminé par voie urinaire (les 10 % restant par voie digestive). Dans l'étude PURE, plus la kaliurie était abondante (estimation à partir d'un urine spot à jeun), plus le risque d'événement cardio-vasculaire diminuait³⁷. L'intérêt d'un régime riche en potassium a été étudié dans l'HTA. Le régime DASH (riche en potassium) semble être à l'origine d'une diminution de la pression artérielle. Cet effet est majoré chez les personnes ayant une consommation sodée importante. La question de l'impact de sels de substitution, autrement dit de l'anion associé au potassium n'est pas résolue.

Le ratio Na/K teste l'impact conjoint des deux électrolytes décrits. Un ratio Na/K supérieur à 3 est clairement corrélé à une augmentation du risque cardio-vasculaire⁴¹. Néanmoins, ce ratio reste très approximatif. Les charges alimentaires particulièrement abondantes sont représentées par la même valeur de ratio que les charges très faibles, tant que les charges en sodium et en potassium sont dans les mêmes proportions. L'effet spécifique d'une consommation abondante de potassium est mal reflété par ce ratio⁴².

Il apparaît donc essentiel d'évaluer dans la prise en charge des patients hypertendus l'apport sodé, celui-ci étant difficile et laborieux à évaluer par l'enquête alimentaire, une estimation via la natriurie apporterait un argument supplémentaire. Une évaluation facile et rapide de la consommation sodée via les urines serait intéressante chez certains patients, notamment quand on sait que les efforts alimentaires semblent efficaces mais sont souvent abandonnés sur le long terme⁴³.

B. Lithiase urinaire : objectif dilution

La prévalence de la lithiase urinaire varie entre 7 et 15 % en fonction des pays⁵, et la prévalence de la récurrence après un premier événement lithiasique est particulièrement élevée

(50% à 5 ans). Bien que dépendante de nombreux processus, la lithogénèse s'accompagne toujours d'une étape de sursaturation de l'urine⁵. La sursaturation des urines est soit en lien avec un excès de production ou d'élimination, soit avec un défaut de dilution. L'hydratation est le premier traitement à entreprendre chez tout patient lithiasique, indépendamment de l'étiologie. Doubler l'hydratation revient à diviser d'un facteur quatre le produit oxalo-calcique (en diminuant par deux les concentrations de calcium et d'oxalate). Plusieurs études ont montré l'impact de l'augmentation de l'hydratation sur la diminution du risque lithiasique⁴⁴.

Tiselius a développé une formule permettant de prédire le risque de cristallisation dans la lithiase calcique⁴⁵. Ce score regroupe les principaux facteurs déterminant la cristallisation (calciurie, oxalurie, magnésurie, citraturie, diurèse). De façon pragmatique, les seuils de cet indice permettent d'extrapoler des seuils d'osmolarité urinaire (501 mmol/l chez la femme et 577 mmol/l chez l'homme) correspondant à un sur-risque de lithiase⁴⁶. L'osmolarité urinaire est plus accessible en pratique et a un coût moindre comparée à la mesure des déterminants de l'index de Tiselius. La mesure régulière de l'osmolarité urinaire est utilisée en pratique dans le suivi des patients lithiasiques. Elle n'est néanmoins pas accessible partout. Une méthode de détermination rapide, simple, et utilisable directement en consultation pourrait être un atout pour le suivi de ces patients.

C. Rein, métabolisme et nutrition

L'urée et l'acide urique ont comme point commun d'être des déchets du métabolisme cellulaire. Leur production résulte de la dégradation des protéines et des purines.

Produit de dégradation des purines (adénine, guanine, xanthine et hypoxanthine), l'acide urique est éliminé majoritairement par voie rénale (environ 450 mg/j, soit deux tiers de la production quotidienne). Le reste est éliminé par voie digestive (uricolyse par des bactéries intestinales). Il existe deux sources de purines : exogène (alimentaire) et endogène (catabolisme des acides nucléiques et purinosynthèse de novo). L'acide urique est un acide faible, présent majoritairement sous forme d'urate au pH 7,40. Compte-tenu de son pKa bas (5,75), l'acide urique, nettement moins soluble que l'urate, précipite en urines acides (par exemple au cours de l'insulinorésistance des syndromes métaboliques). A la différence des autres animaux, la perte du gène de l'uricase (enzyme hépatique transformant l'acide urique en allantoïne, beaucoup plus soluble) et l'augmentation de la réabsorption tubulaire d'acide urique ont entraîné chez l'homme une augmentation de la concentration sérique d'acide

urique. Il pourrait s'agir d'un avantage sélectif. En effet, l'acide urique possède un pouvoir anti-oxydant très élevé. Néanmoins, à de fortes concentrations, l'acide urique peut avoir un effet pro-oxydant (réduction du NO disponible et activation de l'inflammation dans les adipocytes)⁴⁷.

L'intérêt de l'analyse de l'excrétion urinaire d'acide urique est multiple. Dans la goutte (dont la prévalence est estimée en France à 1%), il existe une excrétion diminuée d'acide urique⁴⁸. Ceci est bien visible sur le nomogramme d'excrétion d'acide urique rapporté au DFG en fonction de l'uricémie établit par Puig⁴⁹. L'évaluation de l'uraturie est intéressante dans la goutte, notamment en cas d'introduction de traitement uricosurique. Il a été montré qu'un ratio acide urique/créatininurie inférieur à 0,2 était prédictif d'une uraturie inférieure à 600 mg (ratio mesuré sur un spot urinaire prélevé à n'importe quel moment de la journée)⁵⁰. D'autres auteurs ont testé le ratio acide urique/créatinine sur un échantillon de la journée ou des 24 heures en prenant 1000 mg/ jour comme seuil d'hyperuraturie⁵¹.

Le principal facteur de risque actuel de la lithiase urique est l'hyper-acidité urinaire : l'acide urique précipite en pH acide, alors que lorsque le pH est supérieur à 6.0, l'urate est nettement plus soluble. Néanmoins, chez certains patients il existe une hyper-uraturie en lien avec une hyper-production (par lyse cellulaire excessive), ou avec une maladie goutteuse primitive, ou encore lors de certaines anomalies enzymatiques (syndrome de Lesch-Nyan, glyco-génolyse de type I...)⁵². Des valeurs d'uricurie supérieures à 4.8 mmol/j chez l'homme et 4.2 mmol/j chez la femme signent une hyperuricurie. Un objectif de 4.0 mmol/j chez les patients lithiasiques correspond à l'augmentation du risque lithogène urique.

Dans le cadre d'une insuffisance rénale aigue organique, en cas de suspicion de néphropathie hyperuricémique (mutation d'URAT1 par exemple, qui favorise la réabsorption d'acide urique), le ratio acide urique/créatininurie est une aide au diagnostic. Le ratio normal en cas d'insuffisance rénale varie de 0,60 à 0,75 et il est supérieur à 1.0 dans certaines formes de néphropathie hyperuricémique.

L'urée est produite par le foie, par dégradation des acides aminés. L'urée est filtrée librement dans le glomérule. 50 % de la charge filtrée est éliminée dans l'urine. Les segments perméables à l'urée dans le tubule sont le tube contourné proximal, le canal collecteur et une partie de l'anse de Henle (mais la branche ascendante large est imperméable à l'urée)⁵³. La réabsorption d'urée dans le tube collecteur est en partie dépendante de l'ADH par le biais des transporteur UT-A1 et UT-A3 (augmentation de la réabsorption d'urée en situation de déshydratation)⁵⁴. En dehors de situations particulières, la production d'urée et son

élimination urinaire des 24 heures sont un reflet de la consommation de protéines animales (relation de proportionnalité). L'urée urinaire des 24 heures permet d'estimer directement la quantité de protéines ingérées⁵⁵. La consommation habituelle en protéines animales est de l'ordre de 0.8 à 1.2 g/kg/j. En cas d'insuffisance rénale chronique, des régimes hypo-protidiques (0.4 à 0.6 g/kg/j) peuvent être conduits⁵⁶. L'évaluation de l'apport protidique est utile dans de nombreuses situations cliniques : patients lithiasiques, contrôle d'un régime hypo-protidique, apports dans des populations dénutries...

Synthèse

Les outils actuels pour l'analyse de l'urine sont contraignants pour les patients (recueils des urines pendant 24 heures) et leur interprétation reste limitée par de nombreux écueils pour les médecins. Il n'existe pas ou peu de valeurs normales dans les urines, du fait de la grande variabilité de la dilution et du reflet du fonctionnement métabolique de base qui est différent chez chaque individu. La mesure précise de débits urinaires n'étant réalisable que dans des services spécialisés, l'utilisation de l'urine en pratique courante passe par l'utilisation de ratios reflétant les débits urinaires.

Objectifs

L'urine étant un marqueur important de l'effort homéostatique effectué par le rein, son investigation est essentielle. Nous en avons tiré plusieurs objectifs, avec le souci de créer des outils permettant d'utiliser facilement des données urinaires, et idéalement de les implémenter au sein du dispositif Jimini de Usense.

Le premier objectif, pré-requis à l'ensemble de l'étude, était de s'assurer de la corrélation entre des ratios urinaires à la créatinine et les débits urinaires correspondants. En effet, il s'agissait de montrer qu'à l'aide d'un marqueur de débit urinaire fiable, on peut s'affranchir de la mesure du temps de recueil. Pour cela, il était indispensable d'étudier au préalable les déterminants de la créatininurie.

Le deuxième objectif était d'établir des normes de ratios permettant de prédire l'excrétion d'électrolytes. En effet, l'objectif, en pratique clinique ou en santé publique, est de pouvoir estimer de façon rapide et fiable un risque qu'il soit lié à l'alimentation ou à un métabolisme particulier chez un patient. Il s'agit donc d'essayer de prédire des risques connus dans la littérature (une consommation sodée trop importante par exemple) en utilisant simplement un ratio sur un échantillon urinaire. Nous décrivons également les limites de ces outils.

Enfin, le dernier objectif de ce travail était d'approcher une méthode de correction de la dilution des urines. La dilution de l'urine peut varier d'un facteur 10 ce qui rend extrêmement délicat l'interprétation des valeurs exprimées en concentration. La créatininurie est un marqueur de dilution/ de débit imparfait, bien qu'il soit le plus fréquemment utilisé. Plusieurs auteurs ont essayé d'obtenir des marqueurs plus performants, mais ces marqueurs ont été développés à partir de recueils des urines des 24 heures dont on sait que la complétude n'est souvent pas étayée. Nous avons donc essayé, à partir du débit de créatininurie à jeun et des paramètres morphologiques d'un sujet, d'établir un nouveau marqueur de correction de la dilution des urines. Cette méthode avait pour but d'avoir une estimation proche de la créatininurie attendue sur les 24 heures et de pouvoir estimer la part de créatine de l'alimentation (et donc la part de protéines animales d'origine musculaire) dans l'excrétion de créatinine.

Matériels et méthodes

Population d'étude

Les patients inclus dans cette étude rétrospective ont été explorés dans le service des Explorations Fonctionnelles Rénales de l'hôpital Rangueil entre 2012 et 2023 en vue d'un don de rein vivant. Il s'agit de l'ensemble des patients ayant eu dans ce cadre une mesure du débit de filtration glomérulaire par la mesure de la clairance urinaire de l'inuline ou de l'EDTA sur deux ou trois périodes. Les patients ayant eu une mesure du DFG via le Iohexol ont été exclus (insuffisance de fiabilité de la technique). Les patients n'ayant pas apporté d'urines des 24 heures étaient exclus de l'étude. 6 patients ont été exclus en raison de données manquantes pendant l'exploration et/ou des problèmes de vidange vésicale identifiés en cours d'exploration et faussant les débits urinaires. Nous avons exclu les patients ayant une forte probabilité de maladie rénale chronique soit en raison d'une protéinurie supérieure à 0.3 g/g de créatininurie (n = 11) soit en raison d'un DFG mesuré inférieur à 60 ml/min/1.73m² (n = 17). L'ensemble des patients avaient plus de 18 ans et étaient présumés sains.

Types de recueils, modalités de recueil

La veille de leur venue aux EFR, les patients devaient recueillir les urines des 24 heures. Les instructions étaient données par écrit et répétées à l'oral par une infirmière du service dans les jours précédents la mesure du DFG. Les patients devaient noter les horaires précis de début et de fin du recueil des urines des 24 heures ce qui permettait de standardiser les excréta sur 24 heures sur le temps réel du recueil.

Lors de l'exploration, l'inuline ou l'EDTA étaient administrés via une perfusion de glucose (G5% ; bolus et perfusion continue). Les périodes de recueils étaient d'une heure. L'ensemble des explorations contenait au moins deux périodes, et le plus souvent trois. Lorsqu'il existait un doute à l'interrogatoire sur une éventuelle mauvaise vidange vésicale, l'absence de résidu post-mictionnel était vérifié par bladder scan. En cas de présence d'un résidu significatif malgré plusieurs tentatives de vidange vésicale, une sonde urinaire était mise en place. Les patients étaient au repos, dans une position semi-assise ou allongée. Ils restaient à jeun toute la durée de l'exploration.

Les paramètres sanguins et urinaires étaient recueillis lors de chaque période de manière à mesurer à la fois la clairance de la créatinine mais aussi celle du traceur administré. Lors de la première période, les débits urinaires d'urée, d'acide urique, de potassium, de chlore, de bicarbonate, de sodium étaient mesurés. Nous avons à disposition les paramètres

sanguins avant le début de la perfusion de glucose (natrémie, kaliémie, créatininémie, bicarbonatémie, chlorémie, uricémie, protidémie). Les urines recueillies à l'arrivée des patients sont notées U0 (mesure du pH urinaire, osmolarité, réalisation d'une bandelette urinaire et du calcul du rapport protéinurie/créatininurie). Les urines recueillies à jeun lors de la première période de mesure du DFG dans le service sont appelées P1. Les urines recueillies sur les 24 heures sont appelées P24. Les débits urinaires des différents électrolytes et métabolites sont obtenus par multiplication du débit d'urine en ml/min par les concentrations urinaires. Les excréta des urines de la veille sont exprimés sur une durée standard fixe de 24 heures.

Lors de la première période d'exploration, la pression artérielle et la fréquence cardiaque étaient mesurées à plusieurs reprises, au repos depuis plus de 5 minutes. Les patients étaient pesés et mesurés à l'arrivée.

Caractérisation de la complétude des recueils

Nous avons séparé les recueils en fonction de leur complétude. Pour cela, nous estimions qu'une différence de plus de 25 % de la clairance de la créatinine des 24 heures mesurée par rapport au DFG estimé en CKD-EPI créatinine (formule de 2009) était en faveur d'un recueil en défaut ou en excès.

Analyses statistiques

Des tests de corrélations ont été réalisés entre les caractéristiques générales de la population (sexe, complétude du recueil, données morphologiques) et les différents excréta urinaires (coefficients de Pearson et p-value). Nous avons ensuite proposé des modèles de régression linéaire entre les ratios et les débits urinaires. Pour chacun des modèles, nous disposions de l'équation de régression, du R^2 et de la p-value. Enfin, nous avons divisé la population en tertiles en fonction des débits urinaires de manière à déterminer des ratios aussi prédictifs que possibles des valeurs de débits. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du langage de programmation Python 3.11.

Résultats

1. Nombre et description des recueils incomplets

a. Description des caractéristiques globales de la population

Après exclusion des patients ayant une forte probabilité de maladie rénale chronique (DFG mesuré inférieur à 60 ml/min/1.73m² et rapport protéinurie/créatininurie à jeun supérieur à 0.3 g/g) nous avons une population de 578 donneurs sains (figure 1).

La moyenne d'âge de la population était de 53 ans (extrêmes de 22 à 82 ans). Les femmes représentaient 60 % de la population. L'IMC moyen était de 26.1 kg/m² avec des extrêmes jusqu'à 41.7 kg/m². La pression artérielle moyenne était de 127/75 mmHg. Les clairances moyennes mesurées allaient de 60 ml/min/1.73 m² à 159 ml/min/1.73m². Le DFG moyen mesuré était de 91 ml/min/1.73m². Les caractéristiques générales de la population sont représentées dans le tableau 1.

La figure 2 représente les corrélations entre les différents excréta étudiés sur les urines des 24 heures. Les débits d'acide urique et d'urée sont particulièrement bien corrélés à jeun et sur les 24 heures (coefficient de Pearson respectivement à 0.50 et 0.79). Les excréta semblent plus importants chez l'homme et semblent être proportionnels au débit de créatininurie.

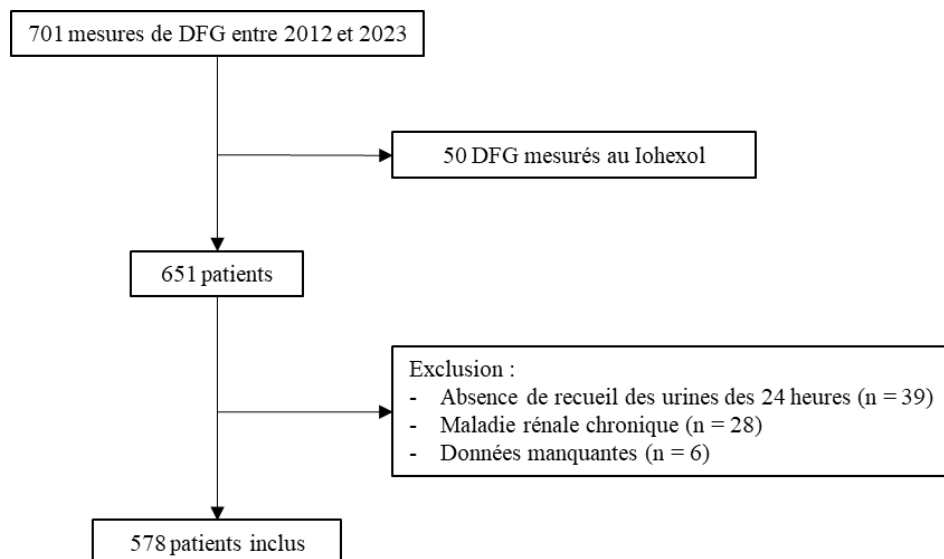


Figure 1 : Diagramme de flux de la population. Après inclusion de 651 patients, nous avons exclus les patients présentant trop de données manquantes, ceux n'ayant pas de recueils des urines des 24 heures et les fortes suspicions de maladie rénale chronique.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

	Population totale	Hommes	Femmes
<i>Paramètres clinico-biologiques</i>			
Nombre de patients	578	232 (40%)	346 (60%)
Age (années, valeurs extrêmes)	52,8 (22-81)	51,1 (12,9)	54 (11,7)
Poids (kg)	72,6 (13,6)	79,3 (12,5)	68 (12,4)
Taille (m)	1,66 (0,090)	1,74 (0,07)	1,62 (0,064)
IMC (kg/m ²)	26,1 (4,22)	26,2 (3,44)	26,1 (4,68)
Surface corporelle (m ²)	1,80 (0,19)	1,93 (0,17)	1,72 (0,15)
Créatininémie (µmol/l)	69,6 (14)	80,4 (12,7)	62,4 (9,4)
DFG moyen mesuré (ml/min/1,73m ²)	91,4 (15,7)	92,2 (15)	90,9 (16,2)
DFG estimé (ml/min/1,73m ²)	95,9 (14,4)	95,6 (14,6)	96,1 (14,2)
Pression artérielle (mmHg)	127/76	129/79	126/74
Natrémie (mmol/l)	140 (2,1)	140 (2)	140 (2,2)
Kaliémie (mmol/l)	3,9 (0,3)	4 (0,3)	3,8 (0,4)
Réserve alcaline (mmol/l)	26,8 (9,1)	26,4 (2,5)	27,1(12,6)
Uricémie (mmol/l)	295 (73,9)	336,5 (68,9)	267,6 (63,3)
Urée (mmol/l)	5,3 (1,4)	5,7 (1,6)	5 (1,4)
Protidémie (g/l)	72,5 (4,2)	72,5 (4,2)	72,5 (4,2)
<i>Urines des 24 heures</i>			
Recueil complet (%)	60,6	47,0	69,7
Diurèse (litres)	1,83 (799)	1,80 (821)	1,85 (785)
Créatininurie (mg/ 24h)	1342 (441)	1715 (410)	1092 (240)
Natrurie (mmol/24h)	141 (63)	166 (69)	125 (53)
Kaliurie (mmol/24h)	67 (23)	73 (23)	63 (23)
Apport protidique (g/kg/24h)	0,95 (0,27)	1,03 (0,27)	0,90 (0,26)
Uraturie (mmol/24h)	3,36 (1,07)	3,81 (1,1)	3,05 (0,94)
<i>Urines UO à jeun</i>			
pH	5.74 (0.7)	5,65 (0,6)	5,8 (0,7)
Osmolarité (mmol/l)	596	664 (255)	547 (237)

Les valeurs sont exprimées en moyenne +/- écart-type sauf mention contraire

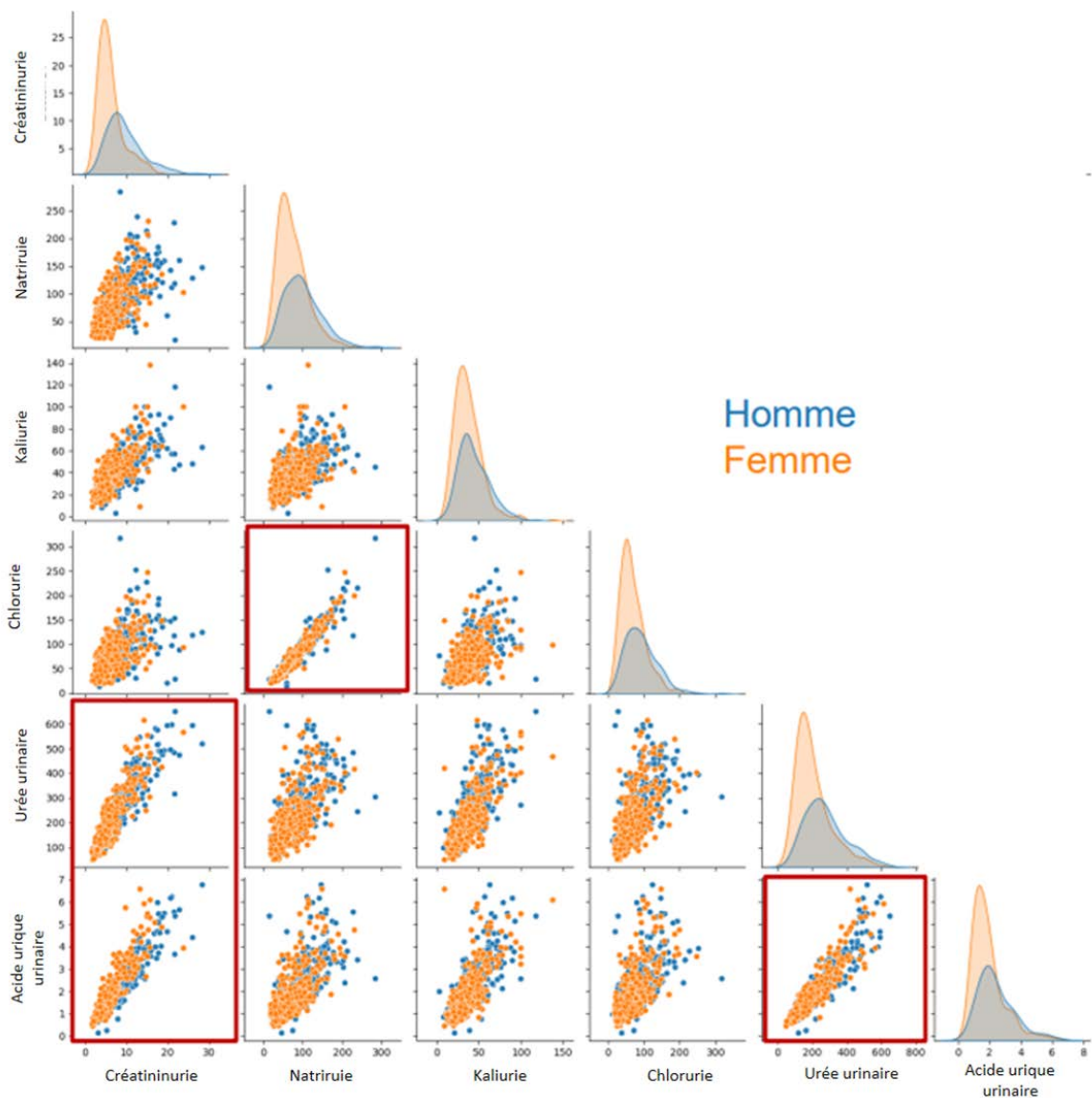


Figure 2 : relation entre les différents excréta sur les urines des 24h (mmol/24h)

b. Description des recueils considérés comme incomplets dans cette population

En fonction de la référence prise pour estimer le nombre de recueils incomplets, il existait de légères différences. En effet, si l'on prend comme seuil 30% de variation de la clairance de la créatinine au DFG estimé, 30 % des recueils sont considérés comme incomplets. Si l'on utilise le DFG mesuré comme marqueur, avec une différence de 30 %, on note 42 % de recueils incomplets. Si l'on choisit un seuil acceptable de 25 % de différence entre la clairance de la créatinine et le DFG mesuré, 52 % des recueils étaient considérés

comme non complets. Pour la suite du travail, nous avons considéré comme incomplets (en défaut ou en excès) les 40 % des recueils des urines des 24 heures ayant une différence entre la clairance de la créatinine et le DFG estimé de plus de 25 %.

Les femmes, qui représentaient 60 % de notre population, rapportaient plus souvent un recueil complet que les hommes (70 % versus 49 %). Parmi les recueils incomplets, 223 étaient en excès d'en moyenne 40 %, les autres (20 recueils) étaient en défaut (d'environ 1/3). La diurèse moyenne était de 1.74 litres pour les recueils complets et de 1.95 litres pour les recueils incorrectes (en excès ou en défaut). Le temps déclaré par les patients n'était pas différent dans les deux groupes. Les excrétions d'électrolytes sur les 24 heures étaient plus importantes dans le groupe incomplet (de 22 % pour le sodium, 21 % pour le potassium, 28 % pour l'acide urique et 26 % pour l'urée).

L'âge ne semble pas jouer de rôle dans la complétude du recueil urinaire (moyenne d'âge de 52.5 ans chez les patients ayant des recueils complets versus 53.2 ans chez les patients ayant des recueils incomplets ou en excès).

c. Recueils mal classifiés en fonction des autres méthodes existantes

L'utilisation d'un intervalle de créatininurie par jour (8 à 17 mmol chez l'homme et 6 à 13 mmol chez la femme) sous-estime considérablement le nombre de recueils incomplets ou en excès (figure 3). En effet, avec cette méthode, seulement 19 % des recueils sont considérés comme incorrects. En revanche, si l'on s'intéresse à la créatininurie attendue, calculée à partir du poids (15-20 mg/kg chez les femmes et 20 à 25 mg/kg chez les hommes), 50 % des recueils sont considérés comme non complets (répartitions similaires pour les hommes et pour les femmes).

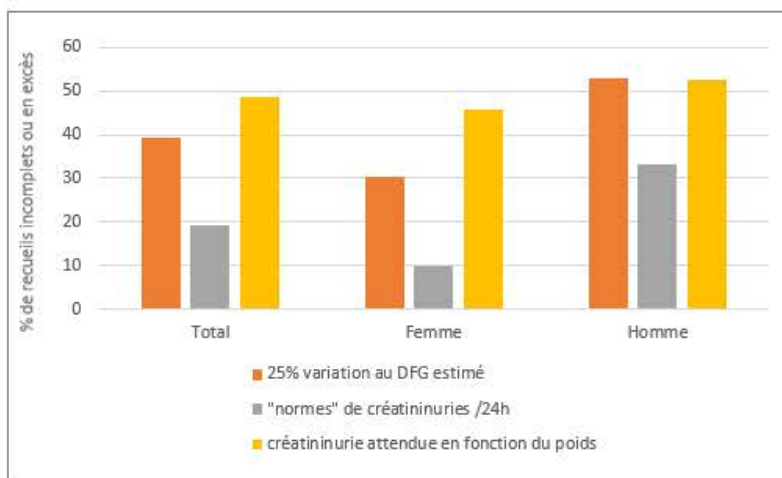


Figure 3 : Recueils incomplets selon les différentes méthodes d'estimation

2. Caractéristiques des deux principaux marqueurs de débit urinaire

La concentration de créatininurie à jeun est bien corrélée (coefficient de Pearson à 0.87) à l'osmolarité urinaire à jeun. Ces deux marqueurs sont les marqueurs de débit urinaire auxquels nous nous intéresserons par la suite.

a. Créatininurie

La créatininurie des 24h est le reflet de la production musculaire de créatinine auquel s'ajoutent la créatine et de la créatinine apportées par l'alimentation. La créatininurie des 24h était en moyenne plus élevée chez l'homme que chez la femme. Chez la femme, la valeur moyenne du débit de créatininurie mesurée était à 1 092 mg/24h (valeurs extrêmes de 418 à 1 964 mg/24h) et chez les hommes elle était de 1 715 mg/24h (valeurs extrêmes de 685 à 2 889 mg/24h). Dans notre étude, sur l'ensemble de la population sans séparation des sexes, le paramètre morphologique le plus corrélé à la créatininurie des 24h est la surface corporelle (coefficient de Pearson à 0.70), suivi de près par la taille (coefficient de Pearson à 0.68). Le poids semble être un peu moins fort comme déterminant de la créatininurie des 24 heures (coefficient de Pearson à 0.60).

Pour s'affranchir de la part alimentaire, nous avons étudié le débit de créatininurie à jeun, que l'on a mesuré sur la période P1 (figure 4). Celui-ci est principalement dépendant de la taille (et par conséquent de la surface corporelle) ; le poids est moins corrélé. De façon intéressante, la variance des débits de créatininurie à jeun était nettement plus faible chez la femme (écart-type à 0.028) que chez l'homme (0.072). Ceci n'était pas le cas pour les paramètres morphologiques que nous avons étudiés (figure 5). Cette plus grande variabilité chez les hommes est retrouvée également sur les urines des 24 heures (figure 4, écart-type à 0.284 chez l'homme et 0.167 chez la femme).

La répartition des paramètres morphologiques de notre cohorte de donneurs sains est représentée sur la figure 4. L'IMC est superposable quelque soit le sexe ce qui n'est pas le cas de la surface corporelle qui se divise bien en deux distributions distinctes, de façon assez similaire à la taille. La répartition des poids semble être plus étalée que celle des autres paramètres morphologiques avec des valeurs extrêmes plus écartées de la médiane chez les femmes.

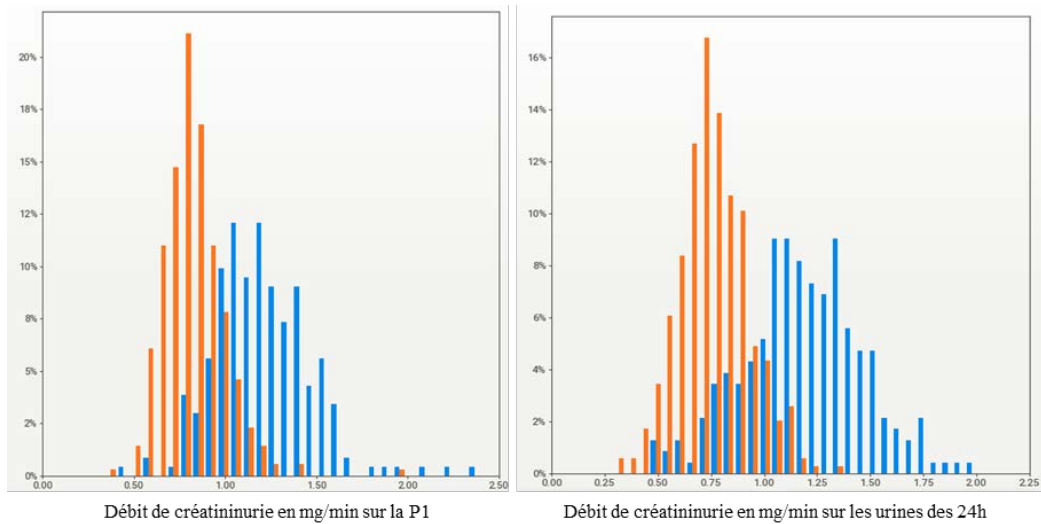


Figure 4 : répartition des débits de créatininurie sur les urines P1 et P24 (orange : femme, bleu : homme).

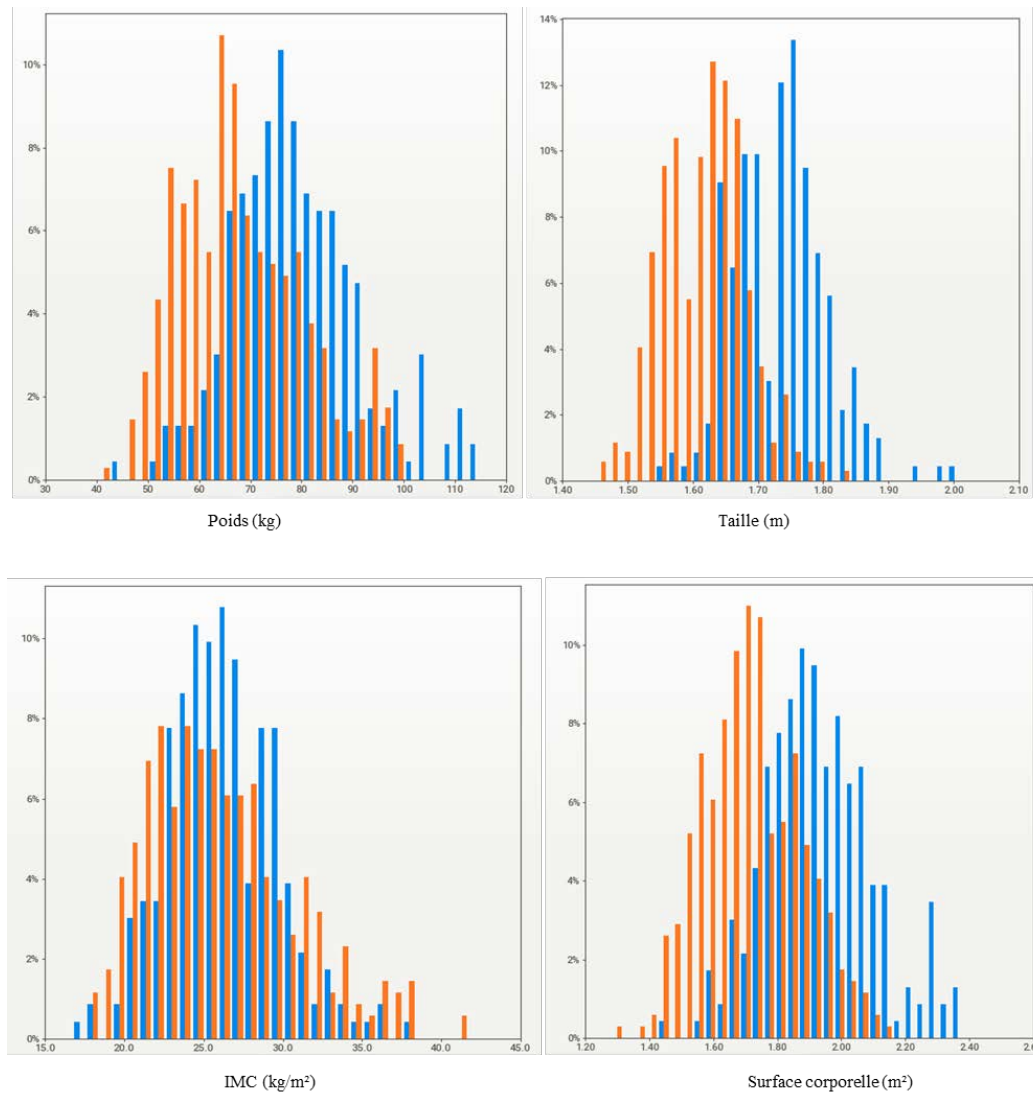


Figure 5 : répartition des paramètres morphologiques chez les hommes (bleu) et chez les femmes (orange)

Nous avons étudié la différence entre les débits urinaires de créatinine sur les 24 heures et ceux sur les urines à jeun afin d'évaluer l'impact de l'alimentation (figure supplémentaire n°1). De façon troublante, de nombreux résultats étaient négatifs, il est donc difficile d'extrapoler des résultats sur cette cohorte.

b. Osmolarité urinaire

Les premières urines prélevées avant le début de la mesure du DFG (avec ou sans hydratation préalable) avaient une osmolarité moyenne U0 de 596 mmol/l (valeurs extrêmes de 100 à 1166 mmol/l). L'osmolarité urinaire semble moins dépendante des paramètres morphologiques que la créatininurie. En effet, les coefficients de Pearson caractérisant les corrélations entre l'excrétion urinaire d'osmoles à jeun ou sur les 24 heures avec les différents paramètres morphologiques (poids, taille, IMC, surface corporelle) sont toujours inférieurs à 0.50. L'âge n'est pas corrélé de façon significative au débit urinaire d'osmoles (tableau 2) à la différence du débit urinaire de créatininurie.

		Coefficients de Pearson P1 (p-value)			Coefficients de Pearson P24 (p-value)		
		Population totale	Hommes	Femmes	Population totale	Hommes	Femmes
Créatininurie (mmol/min)	Poids	0,59 (< 0,01)	0,52 (< 0,01)	0,46 (< 0,01)	0,59 (< 0,01)	0,57 (< 0,01)	0,39 (< 0,01)
	Taille	0,66 (< 0,01)	0,47 (< 0,01)	0,33 (< 0,01)	0,68 (< 0,01)	0,47 (< 0,01)	0,35 (< 0,01)
	Surface corporelle	0,69 (< 0,01)	0,56 (< 0,01)	0,51 (< 0,01)	0,70 (< 0,01)	0,60 (< 0,01)	0,46 (< 0,01)
	BMI	0,24 (< 0,01)	0,33 (< 0,01)	0,34 (< 0,01)	0,22 (< 0,01)	0,39 (< 0,01)	0,25 (< 0,01)
	Age	-0,30 (< 0,01)	-0,29 (< 0,01)	-0,35 (< 0,01)	-0,29 (< 0,01)	-0,23 (< 0,01)	-0,38 (0,01)
	DFG mesuré	0,23 (< 0,01)	0,19 (0,04)	0,38 (< 0,01)	0,11 (0,07)	0,03 (0,68)	0,22 (< 0,01)
Osmolarité urinaire (mmol/min)	Poids	0,39 (< 0,01)	0,34 (< 0,01)	0,24 (< 0,01)	0,45 (< 0,01)	0,43 (< 0,01)	0,25 (< 0,01)
	Taille	0,41 (< 0,01)	0,33 (< 0,01)	0,15 (0,04)	0,42 (< 0,01)	0,26 (< 0,01)	0,11 (0,04)
	Surface corporelle	0,45 (< 0,01)	0,38 (< 0,01)	0,26 (< 0,01)	0,49 (< 0,01)	0,42 (< 0,01)	0,26 (< 0,01)
	BMI	0,18 (< 0,01)	0,21 (0,02)	0,18 (< 0,01)	0,23 (< 0,01)	0,36 (< 0,01)	0,2 (< 0,01)
	Age	-0,04 (0,31)	0,03 (0,65)	-0,02(0,65)	-0,09 (0,02)	0,01 (0,89)	-0,11 (0,04)
	DFG mesuré	0,24 (< 0,01)	0,13 (0,04)	0,33 (< 0,01)	0,14 (< 0,01)	0,13 (0,05)	0,14 (0,01)

Tableau 2 : Corrélations entre deux marqueurs de dilution des urines (débits urinaires de créatininurie et osmolarité urinaire) et les différentes caractéristiques de la population (en bleu les corrélations positives, en jaune corrélations négatives)

Les corrélations entre certains paramètres morphologiques tels que la taille et la surface corporelle au débit urinaire de créatinine sont plus faibles chez la femme. Ceci est un peu moins vrai pour le poids (tableau 2 et figure supplémentaire n°2).

3. Etude des ratios urinaires

a. Ratios prédictifs

Nous avons dans un premier temps comparé les ratios à la créatinine des principaux électrolytes urinaires (sodium, potassium et chlore) aux débits de ces mêmes électrolytes à jeun ou sur 24 heures. En se basant sur l'ensemble de la population (recueils complets ou non), il existe une corrélation modérée entre le ratio Na/créatininurie sur les urines des 24h et le débit de natriurèse des 24h (r^2 à 0.674, $p < 0.01$). Il en est de même pour le ratio Cl/créatininurie sur les urines des 24h (r^2 à 0.684, $p < 0.01$) et pour le ratio K/créatininurie sur les urines des 24h (r^2 à 0.577, $p < 0.01$). La chlorurie est parfaitement corrélée à la natriurie sur les urines des 24h (r^2 à 0.90, figure 1). De fait, nous nous sommes limités pour la suite de cette étude à la simple étude du sodium.

La créatininurie étant dépendante de la masse musculaire, qui diffère en fonction du sexe, nous avons cherché à améliorer ces corrélations en séparant la population en fonction du sexe. Les corrélations entre les débits urinaires des électrolytes sur les 24h et aux ratios à la créatinine en sont significativement renforcées (figure 6). On remarque que les ratios à la créatinine sont plus forts pour le sodium chez la femme que chez l'homme (r^2 à 0.834 chez la femme versus 0.795 chez l'homme). L'âge n'a pas d'impact : on n'observe notamment pas de changement de la corrélation chez les femmes de plus de 50 ans (versus femmes de moins de 50 ans). Il ne semble donc pas y avoir de lien avec la ménopause.

Lorsque l'on normalise le débit de sodium urinaire des 24h par le poids, les corrélations chez l'homme et chez la femme sont similaires (r^2 presque identique) et sont renforcées. Elles ne sont néanmoins pas superposables (figure 7). L'utilisation des paramètres morphologiques autres que le poids (IMC et surface corporelle) ne permet pas d'améliorer plus les corrélations. Les corrélations sont en revanche plus renforcées par cette normalisation du débit urinaire par le poids chez l'homme, et ceci quelque soit l'électrolyte ou la période étudiés (tableau 3).

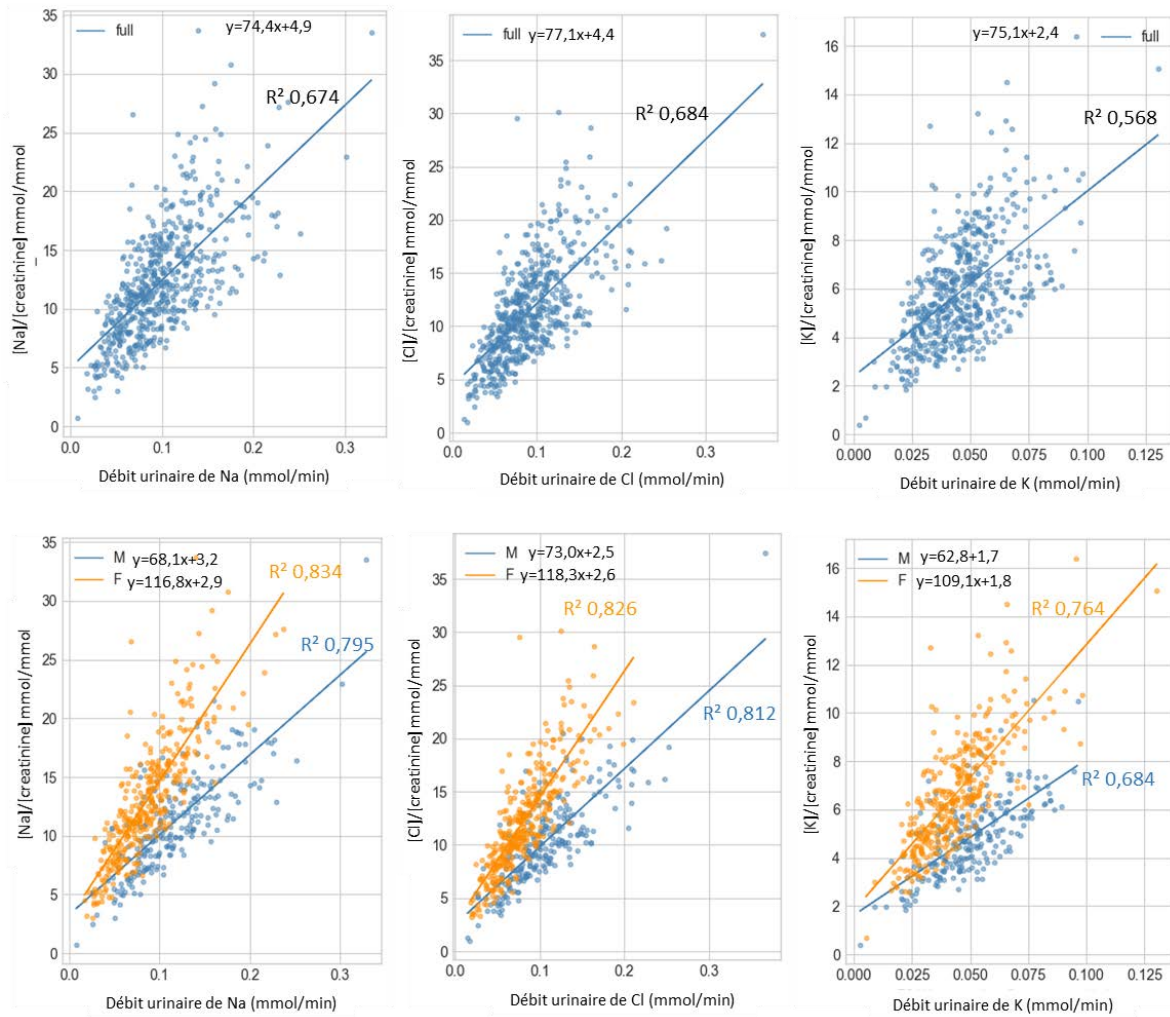


Figure 6 : Relation entre les ratios à la créatininurie et les débits urinaires sur les 24 heures du sodium, du chlore et du potassium (graphiques du haut en population complète, graphiques du bas séparation hommes (bleu) et femmes (orange)).

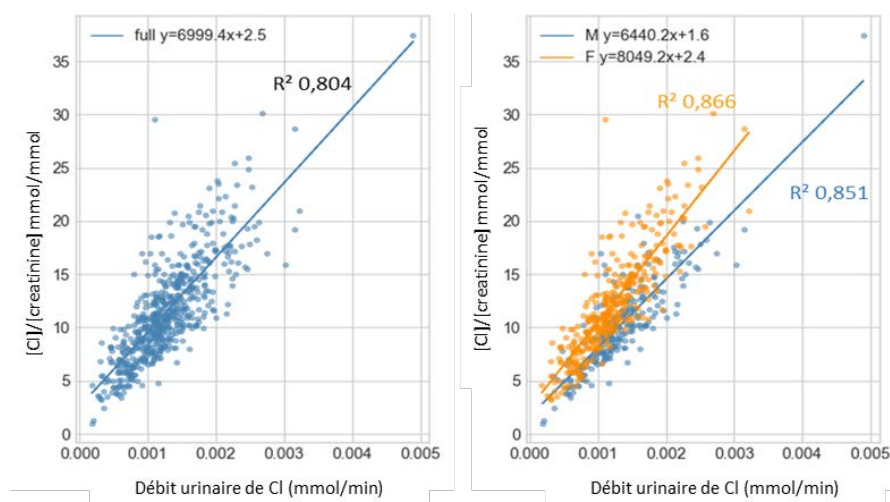


Figure 7 : Relation entre le ratio Cl/créatinine et le débit urinaire de chlore sur les 24 heures rapporté au poids (à gauche : population complète, à droite : séparation hommes/femmes).

En ce qui concerne les urines à jeun, nous avons étudié les corrélations des ratios de la P1 (première période chez un patient à jeun) avec les débits urinaires des mêmes électrolytes mesurés lors de l'exploration. De la même façon que sur les urines des 24 heures, ces ratios sont bien corrélés aux débits urinaires des électrolytes correspondant, et cette corrélation est améliorée lorsque l'on sépare la population en fonction du sexe (figure 8). Les coefficients de corrélations sont majorés (principalement chez les hommes) lorsque l'on rapporte le débit urinaire de l'électrolyte au poids (tableau 3). L'effet est surtout visible sur la population complète, et semble moins important lorsque l'on sépare en fonction du sexe.

Les ratios du sodium, du potassium et du chlore rapportés à la concentration urinaire de créatinine sur des urines à jeun ou des urines des 24 heures semblent donc bien corrélés aux débits des électrolytes urinaires sur les mêmes périodes.

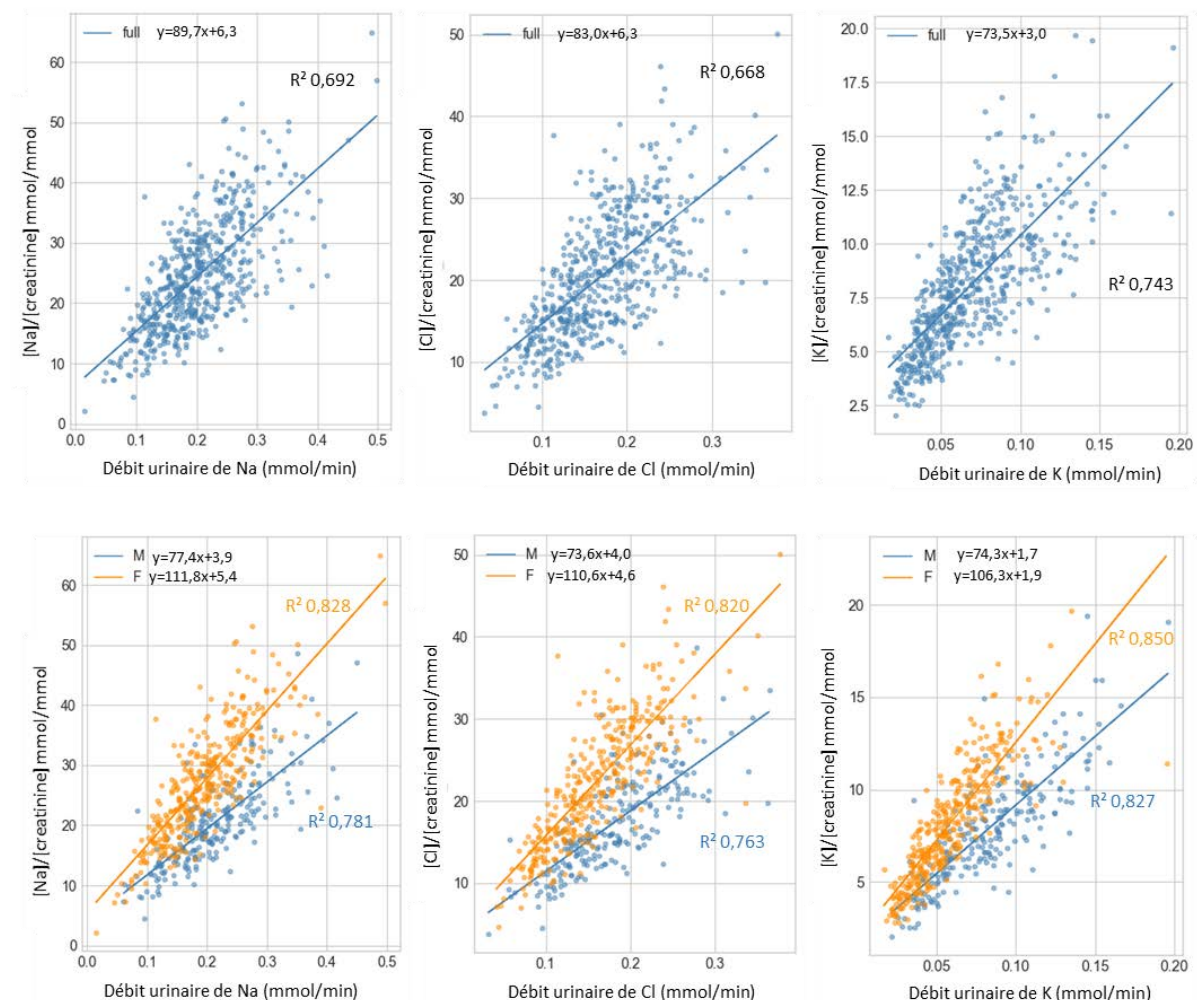


Figure 8 : Relation entre les ratios à la créatininurie et les débits urinaires sur la première période de recueil du sodium, du chlore et du potassium (graphiques du haut en population complète, graphiques du bas séparation hommes (bleu) et femmes (orange)).

	Na/créat P1	Na/créat P24	K/créat P1	K/créat P24	Acide urique/créat P1	Acide urique/créat P24
<i>Population totale</i>						
Sans correction	0,692	0,674	0,743	0,568	0,552	0,357
Après correction	0,812	0,799	0,837	0,750	0,707	0,561
<i>Hommes</i>						
Sans correction	0,781	0,795	0,827	0,684	0,686	0,560
Après correction	0,846	0,855	0,876	0,791	0,711	0,658
<i>Femmes</i>						
Sans correction	0,828	0,834	0,850	0,764	0,735	0,683
Après correction	0,840	0,860	0,863	0,809	0,760	0,707

Tableau 3 : Evolution des corrélations (r^2) après correction des débits urinaires par le poids (P1 : urines du matin à jeun, P2 : urines des 24h).

Nous avons testé les ratios Na/créat U24, K/créat U24 et Cl/créat U24 en séparant les recueils considérés comme complets de ceux considérés comme incomplets (en utilisant comme méthode une différence de clairance de la créatinine sur 24 heures de plus de 25 % par rapport au DFG estimé). Les corrélations entre les débits et les ratios sur les urines des 24h ne sont pas considérablement renforcées (figure 9 et tableau 4). Afin de ne pas perdre de sensibilité en raison de la diminution du nombre de patients induite par l'éviction des recueils moins corrects, nous avons décidé de poursuivre l'étude sans séparer recueils complets et incomplets.

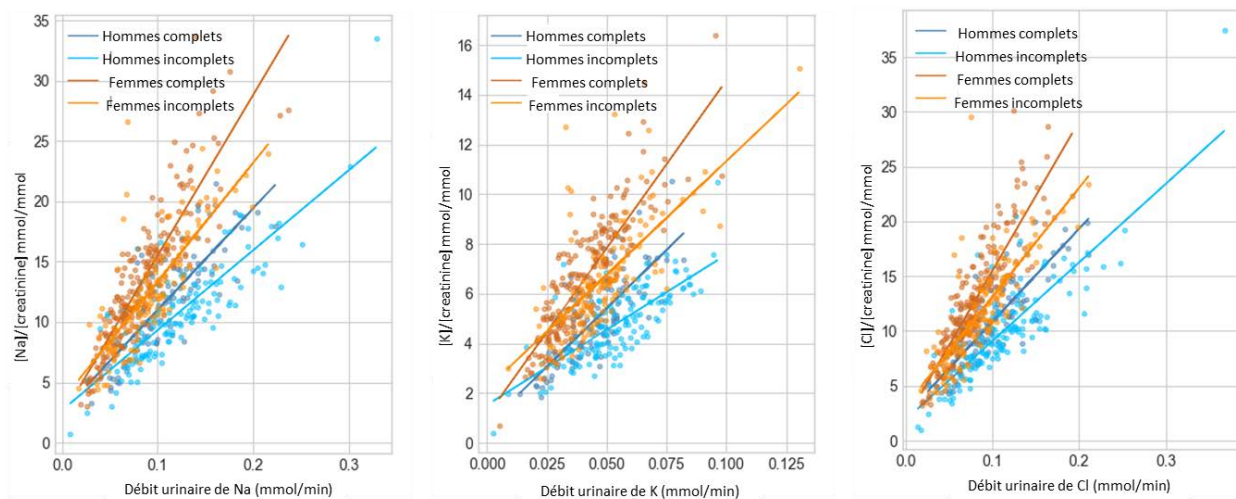


Figure 9 : Corrélations entre les débits et les ratios à la créatinine du sodium, du potassium et du chlore sur les urines des 24 heures en fonction de la complétude des recueils urinaires.

Ratios	Hommes (tous les recueils)	Hommes (recueils complets)	Femmes (tous les recueils)	Femmes (recueils complets)
Na/créat	0.795	0.831	0.834	0.889
K/créat	0.684	0.777	0.764	0.850
Cl/créat	0.812	0.838	0.826	0.886

Tableau 4 : Evolution des coefficients de corrélation (r^2) en fonction du type de ratio testé et de la complétude des recueils urinaires.

b. Ratios moins prédictifs

Nous nous sommes également intéressés au ratios des métabolites (urée, acide urique). L'urée et l'acide urique sont à la fois présents dans l'alimentation, mais également les témoins d'un métabolisme de base.

Si l'on regarde l'excrétion d'urée sur les 24h comme le reflet de la consommation de protéines animales, la moyenne de consommation protidique de notre population était de 69 g/jour soit 0.89 g/kg/j. Les consommations extrêmes variaient de 0.31 g/kg/j à 1.88 g/kg/j. Même rapportée au poids, la consommation de protéines animales est plus faible chez la femme d'en moyenne 0.13 g/kg/j (tableau 1).

Les ratios urinaires de l'urée et de l'acide urique rapportés à la créatininurie sur les urines des 24 heures sont moyennement corrélés aux débits de ces deux métabolites, même après séparation homme/femme (figure 10). La division par le poids du débit urinaire d'urée permet d'améliorer le modèle chez les hommes (r^2 0.679 versus 0.544, $p < 0.01$) mais pas chez les femmes (r^2 identiques à 0.677, $p < 0.01$). En revanche, les débits à jeun de l'urée et de l'acide urique sont nettement mieux corrélés aux ratios (figure 11).

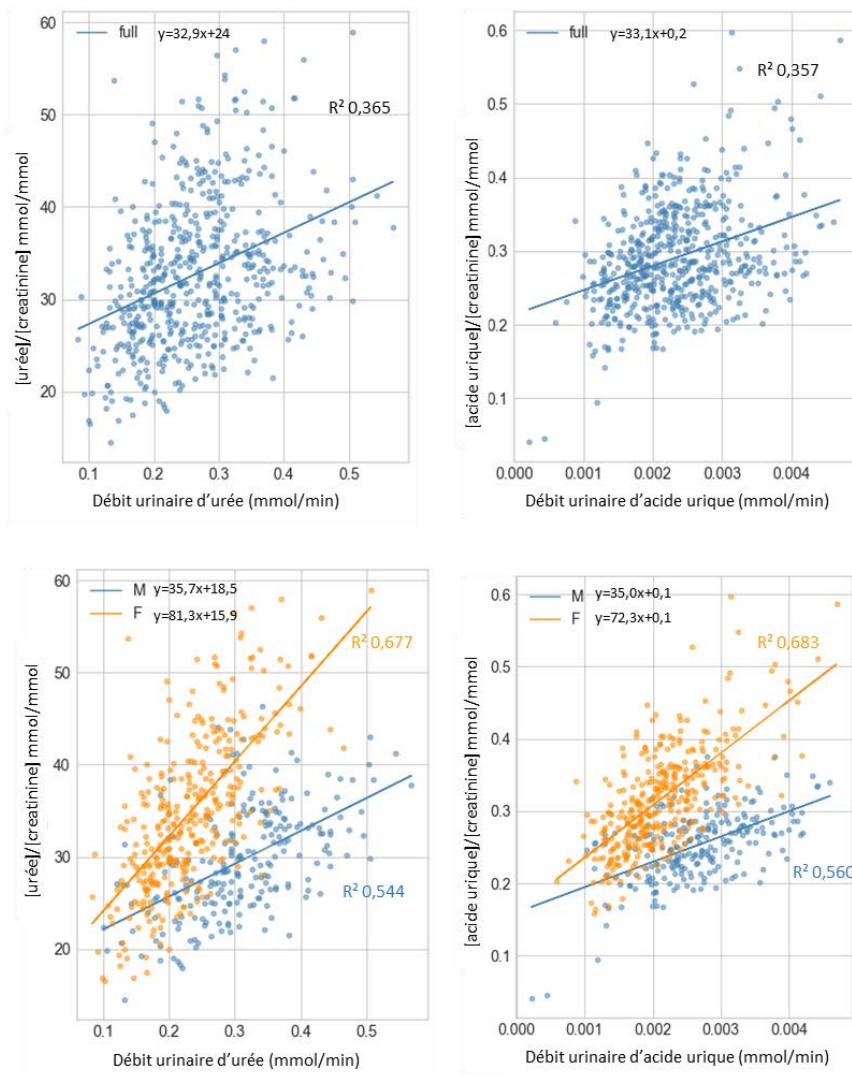


Figure 10 : Corrélations entre les débits et les ratios à la créatinine de l'urée et de l'acide urique sur les urines des 24 heures (graphiques du haut : population complète, graphiques du bas : séparation hommes en bleu et femmes en orange)

Le débit d'urée sur les 24h est bien corrélé au débit d'acide urique, les deux étant le reflet de la charge alimentaire et du métabolisme de base (coefficient de Pearson sur population complète à 0,79). Les débits d'acide urique et d'urée sur 24h sont corrélés avec le débit de créatininurie des 24 heures (coefficients de Pearson à 0,61 et 0,66). L'excrétion d'acide urique à jeun était principalement corrélée au DFG mesuré (les paramètres morphologiques ne semblent pas être bien corrélés à celle-ci, coefficient de Pearson maximum à 0.31 pour le poids). Il n'y avait pas de franche différence de répartition en fonction du sexe. Les débits d'urée à jeun sont finalement moins corrélés aux paramètres morphologiques qu'attendus (maximum de corrélation à 0.41 pour la surface corporelle sur la population totale), mais nous n'avons pas rapporté le débit d'urée au poids.

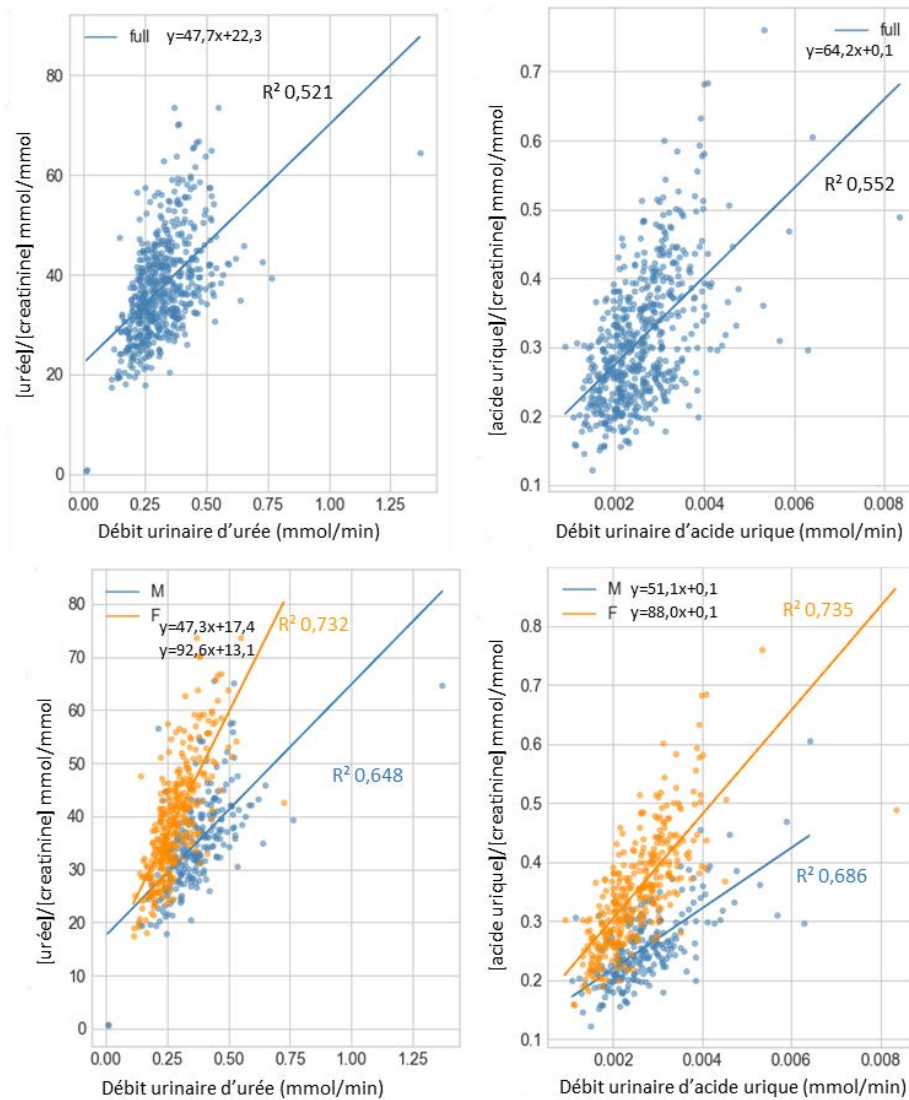


Figure 11 : Corrélations entre les débits et les ratios à la créatinine de l'urée et de l'acide urique sur les urines de la première période à jeun (les graphiques du haut représentent la population complète, ceux du bas la séparation des hommes en bleu et des femmes en orange).

Au vu des corrélations moins importantes que celles obtenues pour le sodium, le chlore et le potassium, nous avons testé un autre marqueur de débit urinaire pour l'acide urique : l'osmolarité urinaire. Les corrélations ratio/débits sont plus faibles qu'en utilisant la créatininurie, y compris en rapportant le débit d'acide urique urinaire au poids (figure 12).

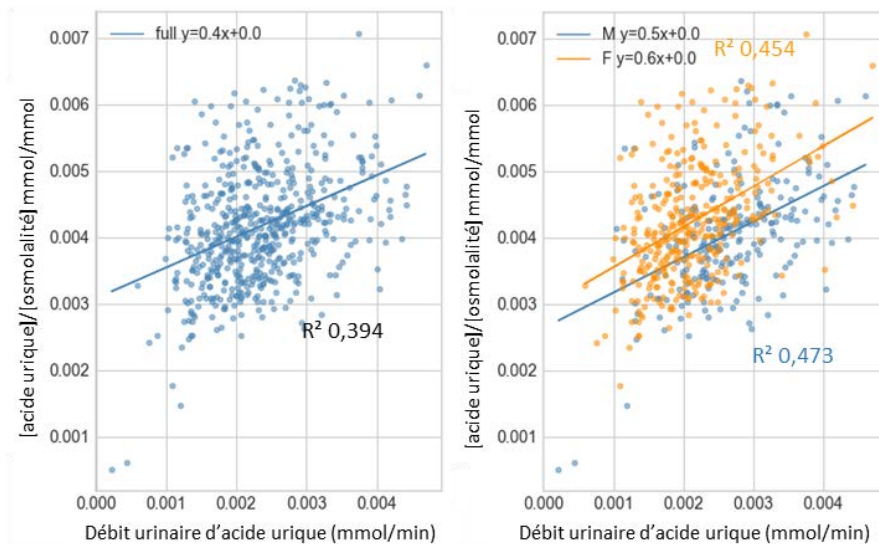


Figure 12 : Corrélations entre les débits et les ratios à l'osmolarité urinaire de l'acide urique sur les urines P24 (à gauche population complète, à droite : hommes en bleu et femmes en orange).

4. Etude des ratios dans deux situations cliniques

Dans cette partie, nous décrivons dans un premier temps les paramètres cliniques, sanguins et urinaires de notre population en fonction de la situation étudiée. Nous avons testé différentes divisions de la population en prenant les ratios les plus corrélés aux débits urinaires. Enfin, nous décrivons les éventuels intérêts que nous avons pu mettre en évidence pour la pratique clinique courante.

a. Consommation de sel et de potassium et pression artérielle

Description de la population

La consommation sodée moyenne de la population, estimée à partir de la natriurie des 24 heures était d'environ 8 grammes de NaCl avec des extrêmes allant de plus de 23 grammes à moins de 1 gramme. La médiane de consommation sodée était de 7.8 grammes par jour (figure 13). Les 95^e percentiles de consommation sodée les plus haut correspondaient à un apport de NaCl d'environ 17 grammes par jour chez les hommes et 13 grammes chez les femmes. Les consommations faibles (inférieures au 5^e percentile) correspondaient à un apport de 4 grammes par jour chez les hommes et 3 grammes par jour chez les femmes. Les femmes consommaient moins de sel que les hommes.

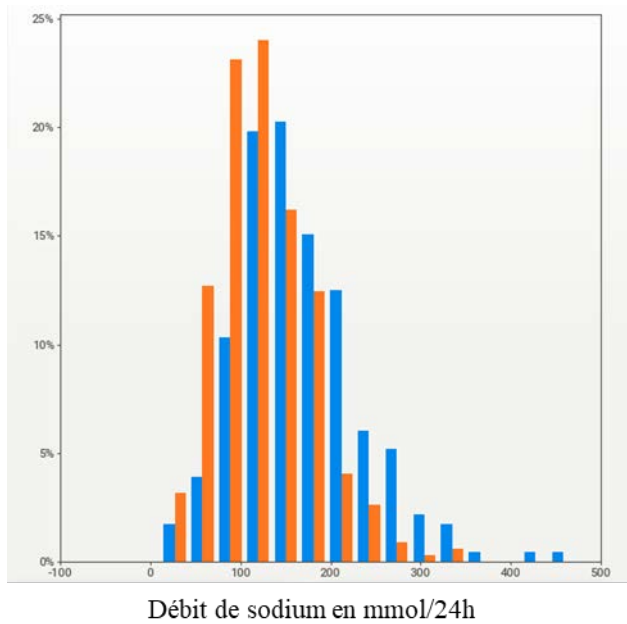


Figure 13 : consommation de sel reflétée par la natriurie en mmol/24h en fonction du sexe (orange : femme, bleu : homme).

En ce qui concerne la consommation de potassium, évaluée à l'aide de la kaliurie des 24 heures, celle-ci était en moyenne de 67 mmol par jour.

Le ratio Na/K U24 moyen sur cette population était de 2.23 (valeurs extrêmes de 0.16 à 6.44).

Comparaison entre ratios à jeun et sur 24h

Les urines à jeun sont souvent considérées comme le reflet d'un métabolisme de base. En effet, les derniers apports alimentaires remontent souvent à plus de 12 heures et les différentes charges alimentaires (sodée, potassique, protidique) ont donc été éliminées. Les urines des 24 heures sont quant à elles le reflet de l'alimentation. Néanmoins, certains électrolytes ont une homéostasie plus lente où d'autres mécanismes de régulations entrent en jeu. Nous avons cherché un lien entre les débits d'électrolytes urinaires à jeun et les débits des mêmes électrolytes sur les 24h. Le tableau 5 résume les moyennes des différents débits mesurés.

Nous ne retrouvons pas de corrélations entre le débit urinaire de sodium à jeun et sur les 24h. Pour le sodium, le r^2 était à 0.07 quel que soit le sexe. Si l'on regarde uniquement la part de la population ayant une consommation sodée importante, la corrélation augmente légèrement tout en restant non significative (r^2 à 0.10). Les coefficients de Pearson entre les débits de sodium ou de chlore à jeun et sur les urines des 24h sont inférieurs à 0,3. En revanche pour le potassium, les coefficients de Pearson sont un peu plus élevés (à 0,42).

	Débits P1 (mmol/min)		Débits P24 (mmol/min)	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Na	0.212	0.195	0.115	0.087
K	0.084	0.059	0.050	0.044
Cl	0.183	0.160	0.106	0.080
Urée	0.370	0.280	0.310	0.231
Acide urique	259x10 ⁻³	259x10 ⁻³	233x10 ⁻³	233x10 ⁻³

Tableau 5 : Débits urinaires moyens des différents électrolytes/métabolites en mmol/min en fonction des différentes périodes

Prédiction de la consommation de sel et de potassium à l'aide des ratios

Nous avons réparti la population en fonction de l'excrétion urinaire de sodium en tertiles (3 groupes de tailles égales). Les valeurs de moyennes des ratios en mmol/mmol de créatinurie correspondant à des tertiles de débit sont chez les hommes 7.8 ± 2.8 mmol/mmol, 11.1 ± 2.4 mmol/mmol et 14.5 ± 3.8 mmol/mmol. Chez les femmes, les tertiles de débits correspondent à des ratios moyens de 8.8 ± 3 mmol/mmol, 12.6 ± 2.9 mmol/mmol et 17.9 ± 4.5 mmol/mmol.

Nous avons dans un second temps comparé des tertiles de ratios (répartition en trois groupes de taille égale de la population) aux tertiles de débits (précédemment cités). Les résultats obtenus sont sensiblement différents chez les hommes et chez les femmes (cf tableaux 6 et 7).

Na/créat Débit de Na	< 9,2 mmol/mmol	Entre 9,2 et 12,5 mmol/mmol	> 12,5 mmol/mmol
< 0,091 mmol/min soit 7,7 g de NaCl/24h	75,6	17,1	7,7
Entre 0,091 et 0,13 mmol/min	24,4	48,7	26,9
> 0,13 mmol/min soit 11 g de NaCl/24h	0	34,2	65,4

Tableau 6 : Répartition en pourcentages des hommes classés en fonction des différents tertiles de natriurèse sur les urines des 24h (les excrétions en gramme correspondent à l'équivalent en consommation de NaCl ; les débits sont exprimés en mmol/min et les ratios sont exprimés en mmol/mmol de créatinine)

Na/créat Débit de Na	< 10,6 mmol/mmol	Entre 10,6 et 14,8 mmol/mmol	> 14,8 mmol/mmol
< 0,067 mmol/min soit 5,7 g de NaCl/24h	76,7	21,1	2,6
Entre 0,067 et 0,098 mmol/min	21,6	57	20,7
> 0,098 mmol/min soit 8,3 g de NaCl/24h	1,7	21,9	76,7

Tableau 7 : Répartition en pourcentages des femmes classées en fonction des différents tertiles de natriurèse sur les urines des 24h (les excréctions en gramme correspondent à l'équivalent en consommation de NaCl ; les débits sont exprimés en mmol/min et les ratios sont exprimés en mmol/mmol de créatinine)

La répartition en tertiles chez les femmes permet de bien séparer les faibles consommations de sel et les consommations supérieures à 8,3 grammes par jour. 57 % des femmes ayant un ratio Na/créat entre 10,6 et 14,8 mmol/mmol avaient une consommation de sel sur 24h estimée entre 5,7 et 8,3 grammes. 75,6 % des hommes ayant un ratio Na/créat < 9,2 mmol/mmol avaient une consommation de sel sur les 24 heures estimée à moins de 7,7 grammes. Un ratio Na/Creat supérieur à 9,2 mmol/mmol chez les hommes semble bien prédictif d'une consommation de sel supérieure à 7,7 g/jour.

Dans un second temps, nous avons testé une répartition de la population en quartiles dans le but d'affiner les prédictions sur les extrêmes de la population de l'étude. Les classifications de la population en pourcentage sont présentées dans les tableaux 8 et 9.

Na/créat Débit de Na	< 8,4 mmol/mmol	8,4 - 10,7 mmol/mmol	10,7 - 13,4 mmol/mmol	> 13,4 mmol/mmol
< 0,083 mmol/min soit 7 g de NaCl/24h	72,4	17,2	6,9	3,5
0,083 - 0,109 mmol/min	27,6	39,7	22,4	10,3
0,109 - 0,141 mmol/min	0	37,9	41,4	20,7
> 0,141 mmol/min soit 11,9 g de NaCl/24h	0	5,2	29,3	65,5

Tableau 8 : Répartition en pourcentages des hommes classés en fonction des différents quartiles de natriurèse sur les urines des 24h

Na/créat Débit de Na	< 9,7 mmol/mmol	9,7 – 12,2 mmol/mmol	12,2 - 15,9 mmol/mmol	> 15,9 mmol/mmol
< 0,061 mmol/min soit 5,2 g de NaCl/24h	77	20,9	2,3	0
0,061 - 0,083	23	50	22,1	4,6
0,083 - 0,107	0	27,9	52,3	19,5
> 0,107 mmol/min soit 9,1 g de NaCl/24h	0	1,2	23,3	75,9

Tableau 9 : Répartition en pourcentages des femmes classées en fonction des différents quartiles de sodium sur les urines des 24h

La division de la population des hommes en quartiles ne permet pas d'améliorer significativement la distinction, à l'aide du ratio à la créatinine, des faibles consommations de sel (inférieures à 6 grammes par jour). En revanche, les consommations plus élevées sont moins facilement identifiables. Le regroupement des deux derniers quartiles chez les hommes (qui correspondent à des consommations de sel sur les 24 heures de plus de 9,2 grammes) ne permet pas d'améliorer la sensibilité. La répartition en quartiles chez la femme ne permet pas de séparer de façon optimale des consommations de sel sur les 24 heures entre 5.2 et 9.1 grammes.

Nous avons ensuite testé des valeurs d'intérêt clinique : nous avons considéré une consommation de sel faible (en dessous de 5 grammes de NaCl par jour) et haute (au-dessus de 8 grammes de NaCl par jour). Nous avons comparé ces débits aux tertiles de ratios à la créatinine précédemment définis en fonction du sexe (tableau 10 et 11).

Na/créat Apports de Na	< 9,2 mmol/mmol	Entre 9,2 et 12,5 mmol/mmol	> 12,5 mmol/mmol
Faibles (inférieurs à 5 g de NaCl/24h)	24,4	4	0
Moyens	52,6	17,1	10,3
Elevés (supérieurs à 8 g de NaCl/24h)	23,1	79	90

Tableau 10 : Répartition en pourcentages des hommes classés en fonction des différents tertiles d'intérêt de sodium sur les urines des 24h

Na/créat Apports de Na	< 10,6 mmol/mmol	Entre 10,6 et 14,8 mmol/mmol	> 14,8 mmol/mmol
Faibles (inférieurs à 5 g de NaCl/24h)	62,1	7,9	0
Moyens	35,3	65,8	19,8
Elevés (supérieurs à 8 g de NaCl/24h)	2,6	26,3	80,2

Tableau 11 : Répartition en pourcentages des femmes classées en fonction des différents tertiles d'intérêt de sodium sur les urines des 24h

Un ratio Na/créatinine inférieur à 9.2 mmol/mmol chez l'homme est peu prédictif d'une consommation faible de sel (ce qui était attendu au vu des résultats précédents). En revanche, chez la femme comme chez l'homme les limites des tertiles supérieurs de ratios (respectivement 14.8 et 12.5 mmol/mmol) semblent être bien prédictifs d'une consommation de sel supérieure à 8 grammes par jour.

Intégration de valeurs cliniques : pression artérielle

La relation entre les ratios à la créatininurie du sodium et du potassium et la pression artérielle (systolique ou diastolique) sont pauvres voire inexistantes dans cette cohorte (tableau 12). L'isolement des patients ayant une consommation sodée importante (supérieure à 10 grammes par jour) ne met pas plus de lien en évidence avec la pression artérielle. Il est néanmoins intéressant de noter qu'il semble y avoir un lien chez les femmes entre le ratio Na/créat sur la période P1 et la pression artérielle systolique.

ratio	Pression artérielle	Hommes		Femmes	
		Coefficient de Pearson	Hommes p-value	Coefficient de Pearson	Femmes p-value
Na/créat P1	PAS	0.127	0.055	0.149	0.005
Na/créat P24	PAS	0.16	0.015	-0.026	0.625
Na/créat P1	PAD	0.097	0.143	0.091	0.092
Na/créat P24	PAD	0.087	0.187	-0.029	0.587
K/créat P1	PAS	0.098	0.137	0.108	0.045
K/créat P24	PAS	0.15	0.023	-0.002	0.967
K/créat P1	PAD	0.012	0.851	0.011	0.832
K/créat P24	PAD	0.068	0.301	-0.031	0.563
Na/créat P1 si natriurèse P24 <10 g	PAS	0.086	0.317	0.156	0.009
Na/créat P1 si natriurèse P24 >10 g	PAS	0.189	0.068	0.158	0.208

Tableau 12 : Relations entre les ratios urinaires de sodium et de potassium et la pression artérielle (en bleu les corrélations statistiquement significatives chez les femmes, en vert celles chez les hommes).

En ce qui concerne le potassium, les tertiles de débits correspondent à des moyennes de ratios de 3.8 ± 1.2 mmol/mmol, 4.8 ± 1.2 mmol/mmol et 6 ± 1.3 mmol/mmol chez l'homme et 5 ± 1.6 mmol/mmol, 6.4 ± 1.3 mmol/mmol et 8.5 ± 2.1 mmol/mmol chez la femme. Les pourcentages de répartition entre les tertiles de ratios et les tertiles de débits sont représentés dans les tableaux 13 et 14. Leur capacité prédictive semble relativement similaire dans les deux sexes. Les ratios inférieurs à 4.1 mmol/mmol chez l'homme et 5.4 mmol/mmol chez la femme semblent bien correspondre à des charges alimentaires modérées en potassium. Néanmoins, cette charge reste plus élevée chez l'homme.

Débit de K / K/créat	K/créat		
	< 4,1 mmol/mmol	Entre 4,1 et 5,5 mmol/mmol	> 5,5 mmol/mmol
0,044 mmol/min (soit 63,4 mmol/j)	65,4	22,4	11,5
Entre 0,044 et 0,056 mmol/min	30,8	48,7	20,5
> 0,056 mmol/min (soit 80,1 mmol/j)	3,8	28,9	68

Tableau 13 : Répartition en pourcentages des hommes classés en fonction des différents tertiles de potassium sur les urines des 24h (les débits sont exprimés en mmol/min et les ratios sont exprimés en mmol/mmol de créatinine)

Débit de K / K/créat	< 5,4 mmol/mmol	Entre 5,4 et 7,4 mmol/mmol	> 7,4 mmol/mmol
0,036 mmol/min (soit 51,8 mmol/j)	72,4	18,4	8,6
Entre 0,036 et 0,049 mmol/min	25,9	48,3	26,7
> 0,049 mmol/min (soit 70,6 mmol/j)	1,7	33,3	64,7

Tableau 14 : Répartition en pourcentages des femmes classées en fonction des différents tertiles de potassium sur les urines des 24h (les débits sont exprimés en mmol/min et les ratios sont exprimés en mmol/mmol de créatinine)

b. Nutrition et métabolisme

Description de la population

En ce qui concerne l'acide urique, l'excrétion urinaire moyenne d'acide urique sur les 24h était de 3.36 mmol (minimum 0.31 mmol/j, maximum 6.73 mmol/j). Les concentrations sanguines d'acide urique allaient de 15 à 592 $\mu\text{mol/l}$, en moyenne 295 $\mu\text{mol/l}$. Les pH des urines à jeun étaient en moyenne de 5.74 (4.49 à 8.01).

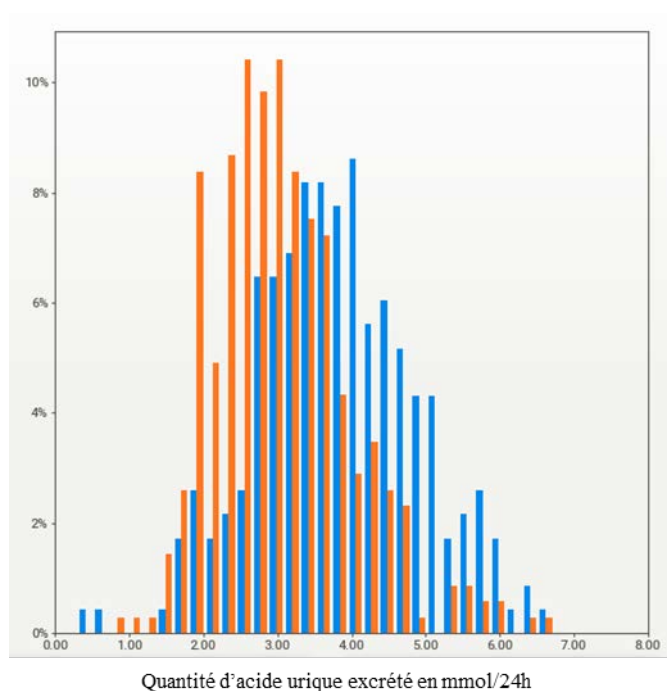


Figure 14 : excrétion urinaire d'acide urique par 24 heures en fonction du sexe (orange : femme, bleu : homme).

Prédiction de l'excrétion urinaire d'acide urique

Les tertiles de débits d'acide urique chez les hommes sur les urines des 24 heures correspondent à des ratios moyens de 0.227 mmol/mmol de créatinine, 0.252 mmol/mmol et

0.279 mmol/mmol. Chez les femmes, ils correspondent à des ratios de 0.267 mmol/mmol, 0.318 mmol/mmol et 0.365 mmol/mmol.

Les pourcentages de patients répartis en fonction des différents tertiles de ratio et de débits pour l'acide urique sont représentés dans les tableaux 15 et 16.

Acide urique/créat Débit d'acide urique	< 0,234 mmol/mmol	Entre 0,234 et 0,273 mmol/mmol	> 0,273 mmol/mmol
< 0,00232 mmol/min (soit 3,3 mmol/jour)	55,8	30,8	14,3
Entre 0,00232 et 0,00291 mmol/min	32,5	38,5	27,3
> 0,00291 mmol/min (soit 4,2 mmol/j)	11,7	30,8	58,4

Tableau 15 : Répartition en pourcentages des hommes classés en fonction des différents tertiles de débits urinaires d'acide urique sur les urines des 24h (les débits sont exprimés en mmol/min avec leur équivalent en mmol par 24 heures et les ratios sont exprimés en mmol/mmol de créatinine)

Acide urique/créat Débit d'acide urique	< 0,281 mmol/mmol	Entre 0,281 et 0,341 mmol/mmol	> 0,341 mmol/mmol
< 0,0018 mmol/min (soit 2,6 mmol/j)	63,5	30,2	7
Entre 0,0018 et 0,00231 mmol/min	27,8	40,5	30,4
> 0,00231 mmol/min (soit 3,3 mmol/j)	8,7	29,3	62,6

Tableau 16 : Répartition en pourcentages des femmes classées en fonction des différents tertiles de débits urinaires d'acide urique sur les urines des 24h (les débits sont exprimés en mmol/min avec leur équivalent en mmol par 24 heures et les ratios sont exprimés en mmol/mmol de créatinine)

La répartition de la population en tertiles de ratios mais aussi de débits ne permet pas de classer de façon satisfaisante la population. Les ratios semblent être peu prédictifs des débits. Un ratio supérieur à 0.273 mmol/mmol chez les hommes ne semble pas être bien prédictif d'une uraturie supérieure à 4.2 mmol/j.

Corrélation entre l'uricémie et l'excrétion d'acide urique

Enfin, nous avons cherché une relation entre l'uricémie et les débits urinaires d'acide urique à jeun et sur les urines des 24 heures. Nous n'avons pas mis en évidence de relation entre ces deux paramètres (figure 15).

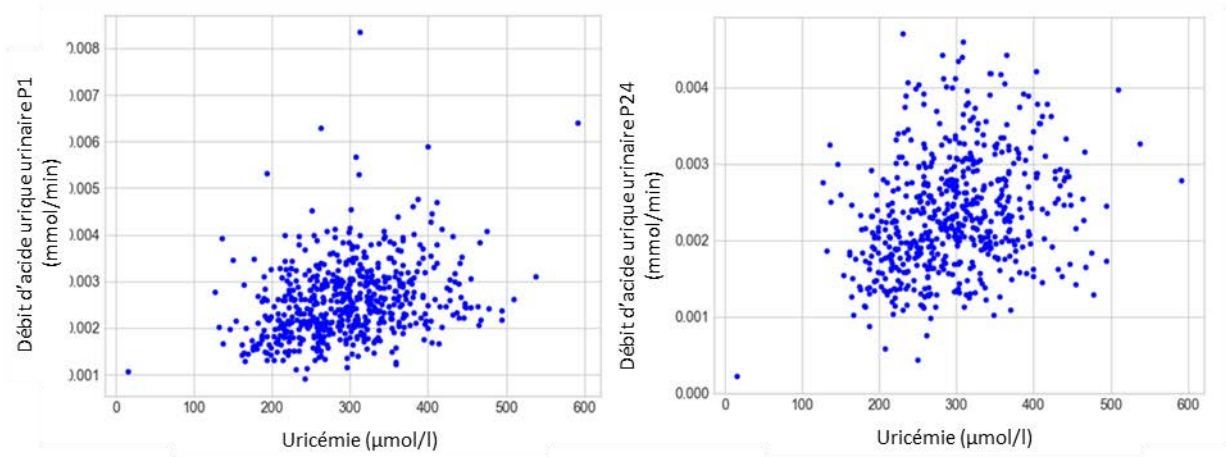


Figure 15 : Relations entre l'uricémie et les débits urinaires d'acide urique en mmol/min à jeun et sur les urines des 24 heures

Discussion

1. Complétude des recueils urinaires et déterminants de la créatininurie

La créatininurie est classiquement utilisée pour déterminer la complétude des recueils urinaires. Quelle que soit la pratique adoptée, l'idée est de comparer le débit de créatininurie mesuré à une valeur de référence. Le plus souvent, en pratique clinique, c'est l'estimation du débit individuel de créatininurie qui sert de référence. Toutefois, l'estimation journalière individuelle du débit de créatininurie n'est pas aisée, ce qui rend difficile l'interprétation des recueils des urines des 24 heures. Nous avons pu montrer dans la présente étude qu'il existe un réel risque de mal classifier la complétude d'un recueil en prenant en compte uniquement l'excrétion urinaire de créatinine des 24h mesurée comparée à celle attendue en fonction du poids ou de normes. Cette défaillance semble être en lien avec l'impact finalement plus modéré qu'attendu des paramètres morphologiques sur l'excrétion urinaire de créatinine. L'excrétion urinaire journalière de créatinine est un bon reflet de la masse musculaire, quelque soit le sexe et l'âge⁵⁷. A poids égal, la masse musculaire est plus faible chez la femme. La créatininurie dépend principalement de la surface corporelle et donc de la taille. De fait, le poids ne semble pas être le meilleur déterminant de l'excrétion urinaire de créatinine bien qu'il soit fréquemment utilisé pour son estimation. L'IMC est particulièrement mal corrélé à la créatininurie. Certes il existe une relation entre l'IMC et la masse musculaire⁵⁸ mais on sait que la qualité de la masse musculaire n'est pas proportionnelle dans une population obèse⁵⁹. Ainsi, la formule de Cockcroft et Gault (établie à partir de la clairance de la créatinine pour référence) surestime nettement le DFG chez les patients ayant un IMC supérieur à 30 kg/m²⁶⁰.

Dans notre population, nous avons retrouvé une excrétion de créatinine rapportée au poids inférieure aux normes, ce qui est concordant avec d'autres données de la littérature⁶¹. Les valeurs de créatininurie attendues en fonction du poids sont anciennes et dérivent de cohortes de patients relativement jeunes ; de plus, la majorité des études ont été faites chez des hommes. Greenblat retrouvait un effet similaire du poids et de la surface corporelle avec la créatininurie des 24h (coefficient de corrélation à environ 0,75 pour ces deux paramètres), mais cette corrélation a été établie chez des hommes jeunes⁶². Or l'analyse des données obtenues à l'aide d'une cohorte suisse récente (2015) a bien montré l'impact de l'âge sur l'excrétion urinaire de créatinine⁶³. Les normogrammes établis à l'aide de cette cohorte permettent de corriger à la fois l'âge et l'impact de l'IMC. Les intervalles de créatininurie

attendus restent néanmoins relativement larges. Il serait intéressant de tester l'impact du poids idéal, car il est plus directement proportionnel à la taille.

Une des observations intéressantes de notre cette étude est la plus grande variabilité de l'excrétion urinaire de créatinine chez l'homme comparé à la femme. Cette tendance, bien que non significative, semblait déjà exister sur les nomogrammes proposés par James ¹¹. Cette variabilité ne suit pas de manière précise la variabilité des paramètres morphologiques (taille et poids). En revanche, l'impact des paramètres morphologiques, principalement de la taille (et donc de la surface corporelle) semble plus important chez l'homme. Une autre explication possible est l'impact du régime alimentaire : les hommes ont tendance à avoir des apports en protéines animales rapportés au poids plus importants que les femmes, ce que nous avons pu confirmer dans cette étude. Bien qu'elle soit globalement constante sur le nycthémère, l'excrétion de créatinine peut varier lors d'un repas riche en créatine : augmentation de l'excrétion urinaire d'environ 10 % sans que cela ne puisse être attribué à une variation du débit de filtration glomérulaire ⁶⁴. Lors d'un exercice musculaire, elle peut également augmenter d'environ 50 %, cette augmentation étant transitoire (retour en moins de 24h à une valeur basale). Quoi qu'il en soit, cela n'explique pas la variabilité des débits urinaires de créatinine à jeun que nous avons pu observer. Par ailleurs, on ne peut exclure une différence de puissance entre les deux groupes, les femmes représentant près des deux tiers de notre cohorte.

Dans notre étude, le recueil chronométré le matin à jeun (identifié « P1 ») a été effectué chez des patients largement hydratés afin de faciliter les vidanges vésicales en vue de la mesure du DFG chez des patients parfois en clinostatisme. Ce statut constitue une limite d'extrapolation du débit de créatininurie à jeun. En effet, si la créatinine est librement filtrée et non réabsorbée, elle est également sécrétée au niveau tubulaire proximal. L'excrétion fractionnelle de créatinine est toutefois variable ⁶⁵ et difficile à prédire. On sait que la clairance de la créatinine augmente chez les sujets bien hydratés, via un effet facilitant de la sécrétion liée à l'augmentation du débit urinaire. L'hydratation en eau favorisant la sécrétion tubulaire de créatinine, le DFG réel ne change pas. Cela explique fort probablement pourquoi la différence de moyenne entre urines des 24h et urines de P1 est négative dans notre étude. La mesure du débit urinaire de créatinine à jeun est donc difficilement utilisable pour établir un modèle prédictif de l'excrétion urinaire de créatinine journalière.

Concernant la qualité des recueils utilisés dans cette étude, la méthode que nous avons choisie pour caractériser la complétude d'un recueil urinaire peut être discutée. Toutefois, elle met en évidence les recueils que l'on peut considérer comme « presque sûrement complets ». Le pourcentage de recueils considérés comme complets dans notre cohorte est comparable à celui d'autres cohortes ayant utilisé la même méthode¹⁶. L'avantage est que cette méthode simple de comparaison de la clairance de la créatinine au DFG estimé est aisément utilisable en pratique quotidienne. L'imprécision de cette méthode repose sur la sécrétion tubulaire de créatinine, que l'on ne mesure pas directement et qui est variable. La clairance de la créatinine (sur laquelle repose la formule de Cockcroft et Gault²¹) tend à surestimer le DFG chez les sujets jeunes et à le sous-estimer chez les sujets âgés⁶⁰. La différence absolue maximale est d'environ 30 % ce qui reste une marge d'erreur acceptable en pratique clinique. De plus, l'estimation du DFG par la formule CKD-EPI, lorsque le DFG mesuré est supérieur à 60 ml/min/1.73m², donne souvent des valeurs légèrement plus élevées que le DFG mesuré^{66,67}.

En ce qui concerne la mesure des débits fait en P1, nous avons pris le soin d'interroger les patients sur un éventuel trouble de la vidange vésicale et de contrôler l'absence de résidus post-mictionnels au moindre doute. Certains résidus post-mictionnels sont asymptomatiques et on ne peut affirmer avec une certitude absolue que l'ensemble des débits mesurés sur la P1 était parfaitement exacts. Nous avons également pris le soin de recueillir les temps exacts des recueils des urines des 24 heures. Enfin, le nombre de patients inclus dans notre étude est nettement plus important que ceux de l'essentiel des cohortes ayant testé des ratios à la créatinine.

Les précautions prises pour le recueil et l'interprétation des données de cette cohorte, bien que rétrospective, en font une base de données fiable pour explorer la valeur de débits relatifs.

2. Corrélations entre débits et ratios urinaires

Nous avons montré une forte relation entre les ratios à la créatinine des électrolytes urinaires mesurés et les débits de ces mêmes électrolytes. De façon intéressante, les corrélations sont meilleures lorsque l'on sépare la population de l'étude en fonction de leur sexe. Ceci est vrai, aussi bien pour les urines à jeun que pour celles des 24 heures. L'utilisation de la créatininurie comme marqueur de débit relatif des urines bénéficie donc de l'utilisation de normes différentes en fonction du sexe. Cette caractéristique est connue, mais

finalement peu utilisée en pratique courante. L'étude INTERMAP avait déjà mis en évidence l'impact non négligeable du sexe, mais aussi d'une faible masse musculaire sur le ratio microalbuminurie/créatininurie⁶⁸. Par ailleurs, Cirillo montre qu'un ratio microalbuminurie/créatininurie faussement élevé est corrélé à la masse maigre (et non au poids) et très fortement au débit de créatininurie⁶⁹. L'impact du sexe mais aussi de l'ethnicité sur les concentrations urinaires de créatinine a déjà été mis en évidence⁷⁰. Cette même étude a retrouvé un impact statistiquement significatif de l'IMC bien que nettement moins important que celui de l'âge, de l'ethnicité ou du sexe. Néanmoins, l'impact du sexe sur les ratios à la créatinine n'avait pas été retrouvé dans l'étude du ratio protéinurie/créatininurie chez des patients ayant une pathologie glomérulaire⁶¹.

Le fait que la variabilité de la créatininurie soit plus faible chez la femme que chez l'homme semble avoir un impact sur la corrélation ratio/débit. En effet, les corrélations ratios/débites sont globalement moins fortes chez les hommes. Ginsberg et al, dans le cadre du ratio protéinurie/créatininurie, avaient déjà montré une moins bonne corrélation ratio/débit sur le groupe de patient ayant le débit de créatininurie le plus important²³. Les femmes ont une masse musculaire (et donc une excrétion de créatinine) moins variable que les hommes, indépendamment de leur morphotype. Les ratios pourraient donc estimer plus facilement la charge alimentaire de manière générale chez les femmes. Néanmoins, lorsque l'on rapporte le débit d'électrolyte au poids, cette différence de corrélation entre les hommes et les femmes s'estompe, principalement en raison de l'augmentation de la corrélation chez les hommes. Certains auteurs ont proposé de rapporter la consommation de sel au poids en utilisant l'excrétion journalière de créatinine⁷¹, ce qui revient finalement à rapporter une consommation à un paramètre plutôt dépendant de la morphologie. Si l'on prend l'exemple de l'impact d'une charge en sel, celui-ci n'est probablement pas le même en fonction du volume de distribution (directement dépendant de la surface corporelle). Par ailleurs, en analysant les excréta urinaires des 24 heures, les femmes semblent avoir un comportement alimentaire tendant plus vers la moyenne que les hommes. L'association d'un comportement alimentaire plus hétérogène chez les hommes et d'un débit de créatininurie plus variable pourrait expliquer la moins bonne corrélation des ratios chez l'homme.

L'osmolarité urinaire est un autre reflet de la dilution des urines. Notre étude porte principalement sur les excréta des 24 heures, reflets de l'alimentation, notamment en sel et en protéines. Or, ce sont les deux principaux déterminants de l'osmolarité urinaire. De fait, étudier la valeur de ratios d'électrolytes à l'osmolalité urinaire paraissait légitime. Les ratios à l'osmolarité urinaire ont déjà été testés dans d'autres indications dans la littérature et ne

semblent pas apporter d'avantage majeur comparé aux ratios à la créatininurie. En ce qui concerne la quantification d'une protéinurie, chez les adultes les ratios protéinurie/créatininurie et protéinurie/osmolarité urinaire ont les mêmes sensibilité et spécificité. Curieusement, le ratio à la créatininurie est plus performant chez l'enfant que le ratio à l'osmolarité urinaire (cela pourrait résulter d'apports hydriques importants chez le nourrisson et d'une immaturité tubulaire)⁷². Appliqué à des études épidémiologiques, à plus grande échelle, l'utilisation de l'osmolarité urinaire à la place de la créatininurie semble être intéressant chez les patients diabétiques ou en cas d'insuffisance rénale chronique¹⁰. Dans notre cohorte de sujets sains, l'osmolarité urinaire est nettement moins corrélée aux paramètres morphologiques, que la créatininurie, surtout chez la femme. L'âge n'a aucun impact. Nos observations sont concordantes avec celles de la littérature¹⁰. L'osmolarité urinaire n'étant pas dépendante des paramètres morphologiques, nous avons testé le ratio acide urique/osmolarité urinaire. La corrélation de ce dernier au débit d'acide urique urinaire n'est pas renforcée comparée au ratio à la créatininurie. La différence homme/femme présente sur les ratios avec les électrolytes n'est pas présente dans ce cas. Cela suggère que la variabilité liée au sexe impacte de façon assez identique et l'uraturie et la créatininurie, le ratio des deux neutralisant cet effet.

L'urée et l'acide urique ne sont pas simplement le reflet d'une charge alimentaire mais sont également dépendant du fonctionnement métabolique de base de l'organisme. Les déterminants de leur excrétion sont également différents de ceux des électrolytes étudiés précédemment. En effet, si la grande majorité du sodium filtré est finalement éliminé dans l'urine, l'urée est réabsorbée et cette réabsorption passive est dépendante du débit urinaire. L'acide urique est quant à lui sécrété et une partie (30 %) de son élimination est digestive. La réabsorption de l'acide urique puis sa sécrétion par le tubule proximal aboutissent à une élimination d'environ 10 % de la charge filtrée⁷³. La volémie a un impact sur la réabsorption tubulaire d'acide urique. L'hydratation apportée sur la période P1 a probablement un impact sur l'excrétion urinaire d'acide urique et surtout d'urée lors de cette période : la suppression de la sécrétion d'ADH résultant de la surhydratation s'accompagne d'une diminution de la réabsorption passive d'urée. De fait, le débit urinaire d'urée mesuré sur la P1 est vraisemblablement un reflet du métabolisme de base. Cela explique potentiellement que nous ayons observé une meilleure corrélation ratio/débit en P1 qu'avec les urines des 24 heures.

Les ratios des électrolytes urinaires à la créatinine (et dans une moindre mesure le ratio d'acide urique à la créatinine) étant bien corrélés aux débits, avec les limites décrites, leur usage en pratique clinique semble envisageable.

3. Utilisation des ratios à la créatininurie en pratique clinique

Dans une dernière étape, nous avons initié quelques analyses exploratoires en vue de déterminer les valeurs prédictives des ratios urinaires étudiés, à partir des d'extrapolations issues des résultats de notre cohorte. Ces prédictions permettent de considérer que, chez la femme, des ratios de Na/créatinine sur les urines des 24 heures inférieurs à 10.7 ou supérieurs à 12.5 mmol/mmol sont bien prédictifs de consommations sodées faibles (moins de 5 grammes d'équivalent NaCl par jour) ou larges (supérieure à 8 grammes de NaCl par jour). Ceci est moins vrai chez l'homme, peut-être en lien avec des consommations de sel globalement plus élevées que chez la femme, mais aussi possiblement en raison d'un volume de distribution plus important. Il existe une zone d'incertitude pour les consommations sodées moyennes (« zone grise » pour des excrétions comprises entre 6 et 8 grammes par jour). Cela a finalement peu d'impact clinique si l'objet des ratios est de prédire une consommation nettement excessive ou à l'inverse la bonne observance d'un régime pauvre en sel. Il sera intéressant, afin d'affiner le modèle, d'identifier les patients chez qui les ratios sont peu efficaces. Les paramètres morphologiques, l'âge, et la recherche de charges osmotiques extrêmes (très élevées ou au contraire très faibles) devront aussi être étudiés chez les patients ayant des ratios peu prédictifs de débits. En ce qui concerne le potassium, les charges alimentaires faibles semblent plutôt bien prédites par les ratios dans les deux sexes. Néanmoins, faute de données précises dans la littérature, nous n'avons pas spécifiquement testé de seuil pertinent en clinique.

Par ailleurs, il pourrait être intéressant de changer la définition de la répartition en tertiles. En effet, dans le présent travail nous avons comparé les tertiles de ratios aux tertiles de débits. Il serait probablement plus utile en pratique de déterminer des valeurs seuils de ratios correspondant à des tertiles de débits, puis d'étudier les performances de ces seuils. Ces travaux seront menés dans les prochains mois.

L'absence de perte de sensibilité des ratios utilisés en fonction de la complétude ou de l'incomplétude du recueil urinaire constitue un avantage important de leur utilisation. En effet, si un ratio urinaire est bien corrélé au débit, quel que soit le degré de complétude du recueil, il devient intéressant de l'utiliser dès lors que l'on a un doute sur la complétude du recueil (ce qui est fréquent en pratique...). Par exemple, il serait alors plus pertinent d'estimer

un niveau de consommation de sel à partir d'un ratio, que de l'extrapoler à partir d'un débit dont on préjuge qu'il n'est pas fiable. L'homéostasie du calcium fournit une illustration de ce constat : l'établissement du ratio calciurie/créatininurie peut, dans une large mesure se substituer au débit urinaire de calcium ⁷⁴. Les valeurs seuil de la normale sont larges, toutefois elles permettent de distinguer des sujets ayant une forte probabilité d'hypercalciurie, indépendamment du degré de complétude du recueil.

Les valeurs de références des excréta urinaires sont pour l'instant issues principalement de recueils des urines des 24 heures dont la qualité a été discutée plus tôt. Les ratios possèdent certes un degré d'incertitude, mais celui-ci est à comparer à la fiabilité médiocre des recueils des 24 heures.

La pertinence des ratios, que cela soit sur les urines à jeun ou sur les urines des 24 heures, y compris sur des recueils incomplets, pose la question de l'utilisation d'urines spots afin de s'affranchir des recueils long et complexes. La question est toutefois de déterminer le moment optimal où cet échantillon urinaire doit être recueilli.

Nous n'avons pas noté de corrélation entre les excréta des électrolytes dans les urines à jeun et ceux des urines des 24h. Cela n'est pas surprenant, puisque les urines à jeun sont le reflet d'un fonctionnement métabolique de base, non dépendant de l'alimentation. Une limite des données recueillies le matin à jeun dans notre étude est l'impact du clinostatisme sur l'excrétion urinaire de sodium. Les débits urinaires à jeun et particulièrement la natriurie sont clairement impactés par le clinostatisme de certains patients. Les patients sont principalement en position demi-allongée mais une partie sont assis ou au contraire totalement allongés. Nous avons de fait parfois observé des débits de sodium à jeun plus élevés que ceux mesurés sur les urines des 24 heures.

Les différentes formules de prédiction de la consommation de sel à partir d'un spot urinaire présentent de nombreux biais. La formule de Kawasaki a tendance à surestimer la consommation sodée alors que la formule INTERSALT la sous-estime ^{75,76}. La formule INTERSALT semble toutefois être la formule la plus prédictive, principalement dans les populations ayant une consommation sodée inférieure à 11 grammes par jour ⁷⁵. Une étude a testé sur une population réelle la relation entre la consommation sodée calculée à partir de la formule INTERSALT et la pression artérielle ⁷⁷. Si les consommations moyennes (environ 100 mmol de Na par jour) semblent être correctement estimées, les consommations plus extrêmes (inférieures à 50 mmol de Na par jour et supérieures à 200 mmol) étaient mal

estimées par la formule. Il en découle que la pression artérielle, normalement bien corrélée à la consommation sodée (comme démontré dans l'étude INTERSALT³⁵) n'était pas reflétée correctement dans la population de cette étude. La formule de Kawasaki, qui permet d'estimer la consommation sodée à l'aide d'un spot urinaire à jeun, repose sur le constat d'une corrélation relativement importante entre le ratio Na/Créat sur les urines des 24 heures et celui sur les urines à jeun (r à 0,774). Or, dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la natriurèse des 24 heures et le ratio Na/créat à jeun. Dans l'étude de Kawasaki, la consommation sodée moyenne journalière était de plus de 13 grammes chez les hommes et près de 11 grammes chez les femmes, ce qui est loin des valeurs observées dans notre cohorte²⁶. Il n'est pas exclu qu'il y ait un lien entre la natriurèse à jeun et celle des 24 heures en cas de forte consommation de sel, mais nous ne l'avons pas mis en évidence.

Nous n'avons pas non plus mis en évidence de relation entre les ratios à la créatinine du sodium et du potassium et la pression artérielle, quelque soit la période d'exploration. Notre population manque probablement de puissance pour mettre en évidence un tel lien, dont l'intensité est probablement modeste en valeur absolue. Par ailleurs, nous avons étudié des sujets sains, donneurs vivants potentiels. Le profil de nos sujets peut expliquer pourquoi, au contraire, une telle relation semblait exister dans une cohorte de patients insuffisants rénaux chroniques⁷⁸. Elle était également présente dans l'étude Nagahama. Il pourrait être intéressant d'étudier le rapport entre cette excrétion sodée nocturne et la baisse (ou l'absence de baisse) physiologique de la pression artérielle la nuit, dont on sait que celle-ci apparaît précocement chez les patients hypertendus. Par ailleurs, l'impact du stock de sodium non osmotique sur la pression artérielle⁷⁹ limite possiblement l'utilisation de la natriurie seule comme élément prédictif de la relation entre la consommation de sel et la pression artérielle.

Il existe clairement des limites importantes quant à l'extrapolation de la consommation sodée à partir d'un ratio urinaire d'un échantillon prélevé à jeun. Il sera indispensable d'étudier les valeurs prédictives d'un ratio dans l'après-midi. En effet, Mann a montré que la mesure d'un ratio Na/créatinine recueilli l'après-midi était plus prédictif de la consommation sodée qu'un ratio à jeun⁸⁰. De même, les données publiées par Tiselius sur le risque de cristallisation chez les patients lithiasiques suggèrent que les urines de l'après-midi sont le plus corrélées au risque estimé sur les urines des 24 heures.

Une des limites importantes de la présente étude repose sur un biais relatif de sélection de sa population. Il s'agit de donneurs vivants apparentés. Cela signifie qu'ils sont très

souvent en contact direct avec des patients en insuffisance rénale chronique avancée. Les consommations moyennes de sel sont donc un peu plus faibles que celle de la population. Nous n'avons pas non plus développé d'outil permettant de distinguer une consommation de chlorure de sodium d'une autre consommation de sodium (bicarbonate de sodium). Ceci pourrait être intéressant chez les patients ayant des régimes différents (régimes riches en alcalins). La relation entre la chlorurie et la pression artérielle mériterait également d'être testée^{81,82}.

L'utilisation du ratio acide urique/créatininurie sur un échantillon urinaire n'a pour l'instant pas été concluant, que cela soit pour la prédiction du débit des 24 heures⁵⁰ ou pour l'exploration des patients atteints de goutte⁵¹. Nous retrouvons des corrélations intéressantes entre les débits d'acides uriques et ses ratios à la créatinine. Notre cohorte pourrait donc servir à établir des valeurs seuils chez des sujets sains. Nous envisageons, dans une prochaine étape, de comparer les valeurs obtenues chez une population de patients lithiasiques. Au vu de la relation importante entre l'excrétion d'acide urique et le DFG, certains auteurs ont proposé de normaliser cette excrétion par le DFG estimé. Le ratio acide urique/créatinine est alors transformé en ratio incluant la créatininémie ce qui permet de le rapporter à une masse rénale fonctionnelle⁸³. Il s'agit d'une option que nous envisageons de tester ultérieurement mais dont la mise en œuvre clinique impliquerait le recueil de paramètres sanguins ce qui limite l'immédiateté du rendu des résultats.

Perspectives

Bien que connus depuis de nombreuses années, la pertinence des ratios à la créatinine n'a pas été couramment étudiée en dehors du rapport protéinurie/créatininurie. Les nouvelles méthodes de dosages et surtout les innovations récentes en matière d'analyses au lit du patient nous ont incités à investiguer de la thématique ancienne des excréta urinaires. La pertinence de ratios à la créatinine devait être vérifiée et des normes (à partir de sujets sains) doivent être établies en vue de leur utilisation clinique. Notre travail n'est qu'un préliminaire à l'utilisation des ratios en pratique. L'objectif final sera d'intégrer ces données dans le dispositif de Usense, permettant ainsi son utilisation au quotidien.

Ce travail ouvre de nombreuses perspectives concernant l'utilisation des ratios urinaires. Les excréta sont intéressants dans de nombreuses thématiques, bien plus larges que

celles citées dans cette thèse. L'urée étant le reflet du catabolisme protéique, son utilisation peut être pertinente dans les troubles endocriniens et dans toutes les situations où le catabolisme est modifié. Elle a également sa place dans la gestion des patients en nutrition, aussi bien en cas de dénutrition que dans l'obésité dont on sait qu'elle peut s'accompagner d'une dénutrition protéique. La modification des excréta urinaires dans l'insuffisance rénale chronique, différente selon les différents types d'atteinte rénale, est importante dans le suivi et l'adaptation des thérapeutiques de ces patients. Enfin, chez les patients lithiasiques, l'apport d'un dispositif de type Usense devrait s'avérer crucial de par la possibilité de répéter les dosages afin d'adapter au mieux la prise en charge diététique des patients.

La validation des valeurs de débits prédites à partir des ratios dans une cohorte différente de sujets sains puis chez des patients atteints de diverses pathologies d'intérêt constitue la prochaine étape de ce travail. Les normes établies permettront d'implémenter le dispositif de Usense, et *in fine* de les utiliser en toute simplicité au plus près du patient en pratique clinique.

Conclusion

L'urine apporte des informations cruciales en ce qui concerne l'effort de régulation homéostatique du milieu intérieur mais elle témoigne également du métabolisme et des diverses fonctions du rein. Toutefois la perte d'informations liée aux difficultés et contraintes de prélèvements retentit de façon majeure sur l'interprétation. L'usage de la créatininurie comme marqueur de débit/dilution reste le plus performant. En étudiant les différents marqueurs de débit relatif des urines nous avons montré que la surface corporelle exerce un impact plus important que le poids sur l'excrétion urinaire de créatinine. Nous avons également montré une forte corrélation entre les débits urinaires du sodium, du potassium, du chlore et de l'acide urique et leurs ratios respectifs à la créatinine (marqueur de débit relatif), aussi bien sur des urines à jeun que sur les urines des 24 heures. La séparation par genre permet une nette amélioration de la corrélation des ratios aux débits et donc potentiellement du calcul de valeurs prédictives. L'utilisation de certaines valeurs de ratios du sodium à la créatinine pourrait permettre de distinguer les consommations extrêmes de sel, ce qui est cliniquement pertinent. En se basant sur les équations issues de ce travail, la prochaine étape consistera à valider les capacités de ces ratios à prédire les débits urinaires mesurés dans une cohorte différente de sujets sains mais aussi à en tester la pertinence chez des sujets malades. Une autre étape ultérieure sera de déterminer si un échantillon fortuit permet de prédire les débits urinaires des électrolytes des 24 heures et, dans cette hypothèse, de déterminer le moment optimal de ce prélèvement.

Vu et permis d'imprimer,
À Toulouse, le 04/03/2024

La Présidente de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation, le Doyen - Directeur du Département de
Médecine, Maieutique et Paramédical
Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS



Pr Dominique CHAUVEAU
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes
CHU RANGUEIL
1, avenue Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex
Tél. 05 61 32 32 83 - Fax 05 61 32 23 51
N° RPPS : 10000449693

Bibliographie

1. Benz-de Bretagne, I., Perrier, F., Piéroni, L., Plouvier, E. & Caussé, E. Preanalytical step of urinary protein measurement: from urine sampling to preparation for analysis of the specimen. *Annales de biologie clinique* **76**, 609–616 (2018).
2. Delanghe, J. & Speeckaert, M. Preanalytical requirements of urinalysis. *Biochem Med (Zagreb)* **24**, 89–104 (2014).
3. Chapman, D. *et al.* Interference of urinary albumin-to-creatinine ratio measurement by glycosuria: clinical implications when using SGLT-2 inhibitors. *Kidney International* **103**, 787–790 (2023).
4. Larcher, L., Lefevre, G., Bailleul, S., Daudon, M. & Frochot, V. Importance of pre-analytical for urinalysis with urinary crystals. *Annales de biologie clinique* **75**, 525–530 (2017).
5. Daudon, M., Jungers, P. & Traxer, O. *Lithiase urinaire*. (Médecine sciences publications-[Lavoisier], Paris, 2012).
6. Miler, M. & Šimundić, A.-M. Low level of adherence to instructions for 24-hour urine collection among hospital outpatients. *Biochem Med* 316–320 (2013) doi:10.11613/BM.2013.038.
7. Simpson, G. E., Illievitz, A. B., Webster, B. P. & Mclean, L. F. DIURNAL VARIATIONS IN THE RATE OF URINE EXCRETION FOR TWO HOUR INTERVALS: SOME ASSOCIATED FACTORS. *Journal of Biological Chemistry* **59**, 107–122 (1924).
8. Brod, J. & Sirota, J. H. THE RENAL CLEARANCE OF ENDOGENOUS “CREATININE” IN MAN. *J. Clin. Invest.* **27**, 645–654 (1948).

9. Bingham, S. A., Williams, R., Cole, T. J., Price, C. P. & Cummings, J. H. Reference Values for Analytes of 24-H Urine Collections Known to Be Complete. *Ann Clin Biochem* **25**, 610–619 (1988).
10. Yeh, H.-C. *et al.* Urine osmolality in the US population: Implications for environmental biomonitoring. *Environmental Research* **136**, 482–490 (2015).
11. James, G. D. *et al.* A Longitudinal Study of Urinary Creatinine and Creatinine Clearance in Normal Subjects: Race, Sex, and Age Differences. *American Journal of Hypertension* **1**, 124–131 (1988).
12. Donadio, C., Moriconi, D., Berta, R. & Anselmino, M. Estimation of Urinary Creatinine Excretion and Prediction of Renal Function in Morbidly Obese Patients: New Tools from Body Composition Analysis. *Kidney Blood Press Res* **42**, 629–640 (2017).
13. Gerber, L. M. & Mann, S. J. Development of a Model to Estimate 24-Hour Urinary Creatinine Excretion. *J of Clinical Hypertension* **16**, 367–371 (2014).
14. Mann, S. J. & Gerber, L. M. Addressing the problem of inaccuracy of measured 24-hour urine collections due to incomplete collection. *J of Clinical Hypertension* **21**, 1626–1634 (2019).
15. Ix, J. H. *et al.* Equations to Estimate Creatinine Excretion Rate: The CKD Epidemiology Collaboration. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* **6**, 184–191 (2011).
16. Abdel-Nabey, M. *et al.* 24-h Urine Collection: A Relevant Tool in CKD Nutrition Evaluation. *Nutrients* **12**, 2615 (2020).
17. Bailey, R. CREATININE EXCRETION. *The Lancet* **295**, 145 (1970).
18. Bingham, S. & Cummings, J. H. The Use of 4-Aminobenzoic Acid as a Marker to Validate the Completeness of 24 H Urine Collections in Man. *Clinical Science* **64**, 629–635 (1983).

19. John, K. A. *et al.* Accuracy and Usefulness of Select Methods for Assessing Complete Collection of 24-Hour Urine: A Systematic Review. *J of Clinical Hypertension* **18**, 456–467 (2016).
20. Tynkevich, E. *et al.* Urinary creatinine excretion, measured glomerular filtration rate and CKD outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant.* **30**, 1386–1394 (2015).
21. Cockcroft, D. W. & Gault, H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* **16**, 31–41 (1976).
22. Luft, F. C., Fineberg, N. S. & Sloan, R. S. Estimating dietary sodium intake in individuals receiving a randomly fluctuating intake. *Hypertension* **4**, 805–808 (1982).
23. Ginsberg, J. M., Chang, B. S., Matarese, R. A. & Garella, S. Use of Single Voided Urine Samples to Estimate Quantitative Proteinuria. *N Engl J Med* **309**, 1543–1546 (1983).
24. Frouget, T. Comment mesurer la protéinurie : sur les urines des 24 heures ou sur un échantillon par le rapport protéinurie/créatininurie ? *La Revue de Médecine Interne* **31**, 799–803 (2010).
25. Mann, S. J. & Gerber, L. M. Estimation of 24-h Sodium Excretion From a Spot Urine Sample Using Chloride and Creatinine Dipsticks. *American Journal of Hypertension* **23**, 743–748 (2010).
26. Kawasaki, T., Itoh, K., Uezono, K. & Sasaki, H. A SIMPLE METHOD FOR ESTIMATING 24 H URINARY SODIUM AND POTASSIUM EXCRETION FROM SECOND MORNING VOIDING URINE SPECIMEN IN ADULTS. *Clin Exp Pharma Physio* **20**, 7–14 (1993).
27. Ryan, D., Robards, K., Prenzler, P. D. & Kendall, M. Recent and potential developments in the analysis of urine: A review. *Analytica Chimica Acta* **684**, 17–29 (2011).
28. Oyaert, M. & Delanghe, J. Progress in Automated Urinalysis. *Ann Lab Med* **39**, 15–22 (2019).

29. Hamilton, F. W. *et al.* Can Quantab titrator sticks reliably predict urinary sodium? *Clinical Nutrition ESPEN* **23**, 217–221 (2018).
30. James, S. *et al.* Evaluation of urinary chloride dipsticks for the rapid estimation of hydration status in patients receiving artificial nutrition: Feasibility study. *Clinical Nutrition ESPEN* **42**, 339–347 (2021).
31. Olié, V. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE EN FRANCE : PRÉVALENCE ÉLEVÉE ET MANQUE DE SENSIBILISATION DE LA POPULATION / EPIDEMIOLOGY OF HYPERTENSION IN FRANCE: HIGH PREVALENCE AND LACK OF PUBLIC AWARENESS.
32. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet* **360**, 1903–1913 (2002).
33. Blacher, J., Levy, B. I., Mourad, J.-J., Safar, M. E. & Bakris, G. From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. *The Lancet* **388**, 530–532 (2016).
34. Meneton, P., Jeunemaitre, X., De Wardener, H. E. & Macgregor, G. A. Links Between Dietary Salt Intake, Renal Salt Handling, Blood Pressure, and Cardiovascular Diseases. *Physiological Reviews* **85**, 679–715 (2005).
35. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* **297**, 319–328 (1988).
36. Ditisheim, A., Muradbegovic, E., Bochud, M., Burnier, M. & Pechère-Bertschi, A. Impact de la consommation de sel sur la santé : les croyances de la population suisse.
37. O'Donnell, M. *et al.* Urinary Sodium and Potassium Excretion, Mortality, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* **371**, 612–623 (2014).

38. Sacks, F. M., Bray, G. A. & Iii, E. R. M. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *The New England Journal of Medicine* (2001).
39. Ma, Y. *et al.* 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* **386**, 252–263 (2022).
40. O'Donnell, M., Yusuf, S., Vogt, L., Mente, A. & Messerli, F. H. Potassium intake: the Cinderella electrolyte. *European Heart Journal* **44**, 4925–4934 (2023).
41. Ma, Q. *et al.* Atorvastatin Inhibits Breast Cancer Cells by Downregulating PTEN/AKT Pathway via Promoting Ras Homolog Family Member B (RhoB). *Biomed Res Int* **2019**, 3235021 (2019).
42. the Nagahama study group *et al.* Association of the spot urine sodium-to-potassium ratio with blood pressure is independent of urinary Na and K levels: The Nagahama study. *Hypertens Res* **42**, 1624–1630 (2019).
43. Smyth, A. *et al.* Dietary counselling to reduce moderate sodium intake: effects on cardiovascular and renal biomarkers: primary findings of the COSIP and STICK phase II feasibility randomised controlled trials. *eClinicalMedicine* **57**, 101856 (2023).
44. Xu, C. *et al.* Self-Fluid Management in Prevention of Kidney Stones: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)* **94**, e1042 (2015).
45. Tiselius, H.-G. Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis. *World J Urol* **15**, 176–185 (1997).
46. Kavouras, S. A. *et al.* Urine osmolality predicts calcium-oxalate crystallization risk in patients with recurrent urolithiasis. *Urolithiasis* **49**, 399–405 (2021).

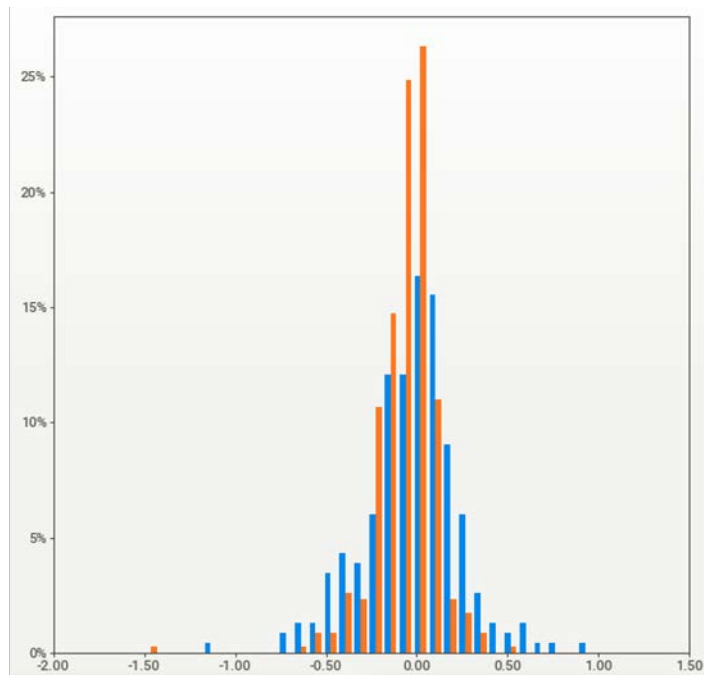
47. So, A. & Thorens, B. Uric acid transport and disease. *J. Clin. Invest.* **120**, 1791–1799 (2010).
48. Korng Ea, H. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. *Revue du Rhumatisme* **78**, S103–S108 (2011).
49. Puig, J. G. Uric acid excretion in healthy subjects: a nomogram to assess the mechanisms underlying purine metabolic disorders. *METABOLISM CLINICAL AND EXPERIMENTAL* (2012).
50. Choi, S. T., Song, J. S., Kim, S. J., Kim, C. H. & Moon, S. J. The Utility of the Random Urine Uric Acid-to-Creatinine Ratio for Patients with Gout Who Need Uricosuric Agents: Retrospective Cross-Sectional Study. *J Korean Med Sci* **35**, e95 (2020).
51. Moriwaki, Y. *et al.* Spot Urine Uric Acid to Creatinine Ratio Used in the Estimation of Uric Acid Excretion in Primary Gout. *The Journal of Rheumatology*.
52. Pruna, A. & Daudon, M. Lithiase urique. *EMC - Urologie* **1**, 1–14 (2008).
53. Klein, J. D., Blount, M. A. & Sands, J. M. Urea Transport in the Kidney. in *Comprehensive Physiology* (ed. Prakash, Y. S.) 699–729 (Wiley, 2011). doi:10.1002/cphy.c100030.
54. Weiner, I. D., Mitch, W. E. & Sands, J. M. Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **10**, 1444 (2015).
55. Bingham, S. & Cummings, J. Urine nitrogen as an independent validity measure of dietary intake: a study of nitrogen balance in individuals consuming their normal diet. *The American Journal of Clinical Nutrition* **42**, 1276–1289 (1985).
56. Prezelin-Reydit, M. *et al.* Mise à jour des recommandations nutritionnelles dans la maladie rénale chronique. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* **57**, 336–343 (2022).

57. Welle, S., Thornton, C., Totterman, S. & Forbes, G. Utility of creatinine excretion in body-composition studies of healthy men and women older than 60 y. *The American Journal of Clinical Nutrition* **63**, 151–156 (1996).
58. Lafortuna, C. L., Tresoldi, D. & Rizzo, G. Influence of body adiposity on structural characteristics of skeletal muscle in men and women. *Clin Physio Funct Imaging* **34**, 47–55 (2014).
59. Valenzuela, P. L., Maffiuletti, N. A., Tringali, G., De Col, A. & Sartorio, A. Obesity-associated poor muscle quality: prevalence and association with age, sex, and body mass index. *BMC Musculoskelet Disord* **21**, 200 (2020).
60. Froissart, M., Rossert, J., Jacquot, C., Paillard, M. & Houillier, P. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *Journal of the American Society of Nephrology* **16**, 763–773 (2005).
61. Hogan, M. C. *et al.* The relatively poor correlation between random and 24-hour urine protein excretion in patients with biopsy-proven glomerular diseases. *Kidney International* **90**, 1080–1089 (2016).
62. Greenblatt, D. J. *et al.* Variability of 24-Hour Urinary Creatinine Excretion by Normal Subjects. *The Journal of Clinical Pharma* **16**, 321–328 (1976).
63. on behalf of the Swiss Survey on Salt Group *et al.* New anthropometry-based age- and sex-specific reference values for urinary 24-hour creatinine excretion based on the adult Swiss population. *BMC Med* **13**, 40 (2015).
64. Mayersohn, M., Conrad, K. & Achari, R. The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Brit J Clinical Pharma* **15**, 227–230 (1983).

65. Levey, A. S., Perrone, R. D. & Madias, N. E. Serum Creatinine and Renal Function. *Annu. Rev. Med.* **39**, 465–490 (1988).
66. Levey, A. S. *et al.* A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* **150**, 604–612 (2009).
67. Stevens, L. A. *et al.* Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m². *American Journal of Kidney Diseases* **56**, 486–495 (2010).
68. Dyer, A. R. *et al.* Evaluation of Measures of Urinary Albumin Excretion in Epidemiologic Studies. *Am J Epidemiol* **160**, 1122–1131 (2004).
69. Cirillo, M., Laurenzi, M., Mancini, M., Zanchetti, A. & De Santo, N. G. Low Muscular Mass and Overestimation of Microalbuminuria by Urinary Albumin/Creatinine Ratio. *Hypertension* **47**, 56–61 (2006).
70. Barr, D. B. *et al.* Urinary Creatinine Concentrations in the U.S. Population: Implications for Urinary Biologic Monitoring Measurements. *Environ Health Perspect* **113**, 192–200 (2005).
71. Vegter, S. *et al.* Sodium Intake, ACE Inhibition, and Progression to ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology* **23**, 165–173 (2012).
72. Morgenstern, B. Z., Butani, L., Wollan, P., Wilson, D. M. & Larson, T. S. Validity of protein-osmolality versus protein-creatinine ratios in the estimation of quantitative proteinuria from random samples of urine in children. *American Journal of Kidney Diseases* **41**, 760–766 (2003).
73. Bordier, L. *et al.* Hypo-uricémie, un vieux sujet et de nouveaux concepts. *La Presse Médicale* **33**, 555–563 (2004).

74. Nordin, B. E. C. ASSESSMENT OF CALCIUM EXCRETION FROM THE URINARY CALCIUM/CREATININE RATIO. *The Lancet* **274**, 368–371 (1959).
75. Ghimire, K., McLachlan, C. S., Mishra, S. R., Kallestrup, P. & Neupane, D. Estimating mean population salt intake using spot urine samples in Nepal: a cross-sectional study. *Journal of Hypertension* **41**, 711–722 (2023).
76. Qian, N. *et al.* Validity of five formulas in estimating 24-h urinary sodium via spot urine sampling in hypertensive patients living in Northeast China. *Journal of Hypertension* **39**, 1326–1332 (2021).
77. Naser, A. M. *et al.* Comparison of Urinary Sodium and Blood Pressure Relationship From the Spot Versus 24-Hour Urine Samples. *JAHA* **8**, e013287 (2019).
78. Alencar de Pinho, N. *et al.* Urinary Sodium-to-Potassium Ratio and Blood Pressure in CKD. *Kidney International Reports* **5**, 1240–1250 (2020).
79. Titze, J. *et al.* Spooky sodium balance. *Kidney International* **85**, 759–767 (2014).
80. Mann, S. J. & Gerber, L. M. Estimation of 24-Hour Sodium Excretion from Spot Urine Samples. *J of Clinical Hypertension* **12**, 174–180 (2010).
81. Boegehold, M. A. & Kotchen, T. A. Importance of dietary chloride for salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension* **17**, (1991).
82. Kotchen, T. A. Effect of Chloride on Renin and Blood Pressure Responses to Sodium Chloride. *Ann Intern Med* **98**, 817 (1983).
83. Simkin, P. A. Uric Acid Excretion: Quantitative Assessment from Spot, Midmorning Serum and Urine Samples. *Ann Intern Med* **91**, 44 (1979).

Figures supplémentaires



Différences entre les débits de créatininurie P1 et P24 en mg/min

Figure 1 : répartition des différences entre les débits urinaires de créatinine P24 et P1 (hommes en bleu, femmes en orange)

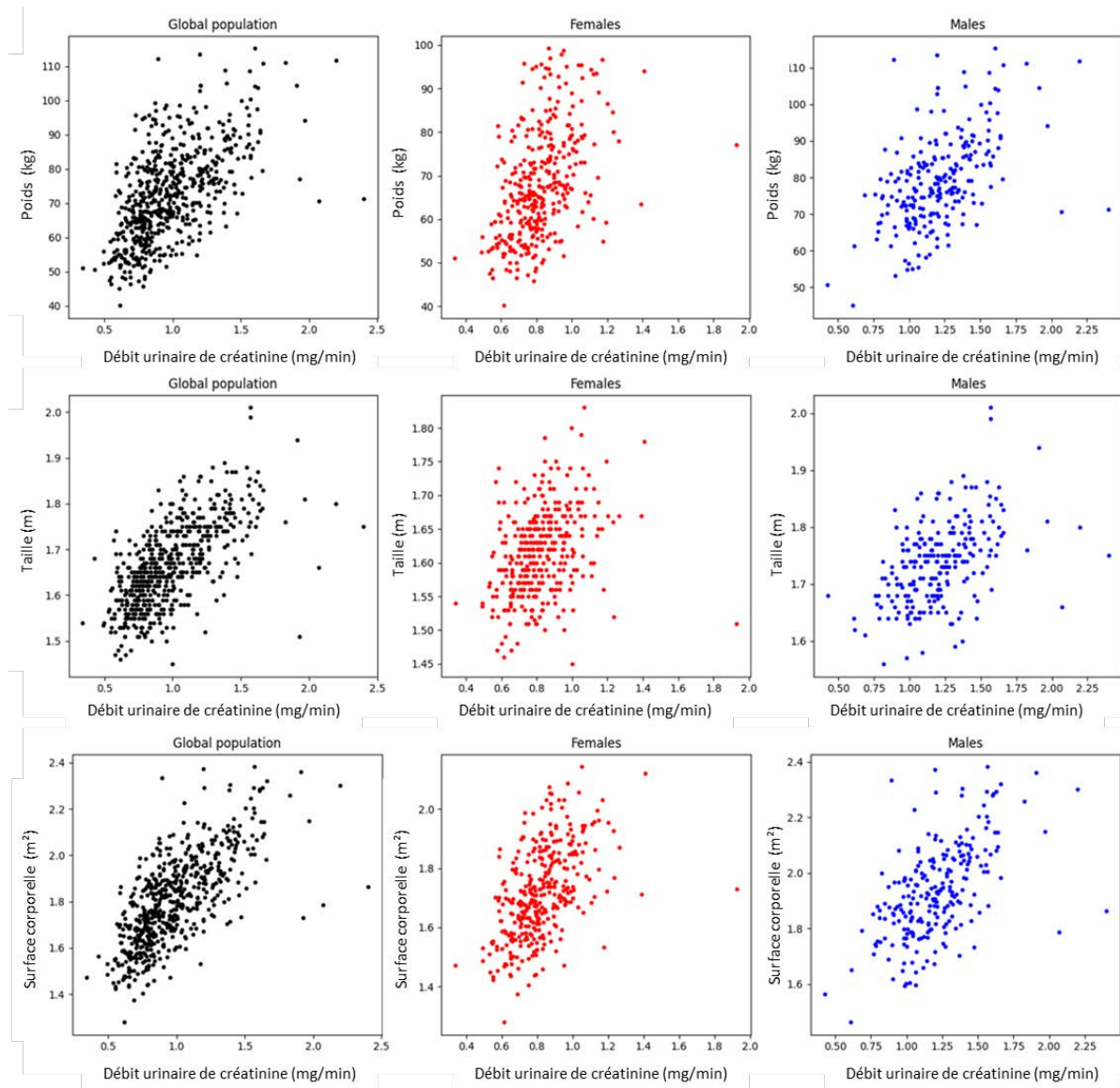


Figure 2 : corrélations entre les débits urinaires de créatinine et les paramètres morphologiques dans la population totale, chez les hommes et chez les femmes.

Simplification de l'usage de l'urine en pratique clinique : Intérêts et limites des débits relatifs

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : L'urine reflète l'effort homéostatique du rein et apporte de précieuses informations pour la prise en charge de patients atteints de pathologies fréquentes (HTA, lithiases urinaires...). Son analyse est limitée par la complexité du recueil et les incertitudes de dosages. Il est important pour en optimiser l'usage, de s'assurer de la complétude des recueils ou d'utiliser un estimateur de débit/concentration des urines afin d'obtenir une quantification ou semi-quantification interprétable. Matériels et méthodes : nous avons extrait les débits urinaires à jeun et sur les 24 heures mesurés chez 578 sujets sains (donneurs vivants apparentés) qui ont bénéficié au CHU de Toulouse d'une mesure de DFG (clairance de l'inuline ou de l'EDTA) de 2012 à 2023. Résultats : en se basant sur un maximum d'écart de $\pm 25\%$ entre la clairance de la créatinine des 24 heures mesurée et le DFG estimé (CDK-EPI créatinine), seuls 60 % des recueils des 24 heures étaient considérés comme complets. Les débits de créatininurie sont plus corrélés à la taille (ou surface corporelle) qu'au poids. L'écart-type des débits de créatininurie à jeun ou sur les urines des 24 heures est plus restreint chez la femme. Les ratios d'électrolytes (sodium, potassium, chlore) à la créatinine sont bien corrélés aux débits de ces mêmes électrolytes, quel que soit la période ; les corrélations sont renforcées en séparant les sexes. Le ratio urinaire de sodium à la créatinine sur les urines des 24 heures est bien prédictif de l'excrétion et par extension, de catégories cliniquement pertinentes de consommation sodée. Les ratios sur des urines dont la complétude est imparfaite demeurent bien corrélés aux débits correspondants. Les ratios à la créatinine de l'urée et l'acide urique ont une valeur prédictive individuelle modeste et leur usage clinique paraît peu informatif en l'état. Conclusion : L'utilisation de la créatininurie comme marqueur de débit relatif est valide pour les électrolytes (sodium, chlore, potassium) ; la séparation par sexe augmente la valeur prédictive des ratios. Leur usage semble pertinent pour l'estimation de débits réels en pratique courante.

TITRE EN ANGLAIS : Simplifying urine use in clinical practice : interests and limits of relative outputs

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : débits relatifs, ratios urinaires, urines des 24 heures, créatininurie, échantillons urinaires, bandelette urinaire, consommation sodée, lithiase urinaire

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de Santé de Toulouse
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Ivan TACK