

**UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL**

ANNEE 2001

N°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : Médecine Générale**

Présentée et soutenue publiquement le 20 Septembre 2001

à

la Faculté de Médecine Saint-Antoine – Paris VI

Par

Nathalie DAOUDI TIBI

Née le 26 Mars 1970 à Issy-les-Moulineaux (92)

**VALEUR DU RAPPORT SODIUM SUR CREATININE D'UN
ECHANTILLON D'URINE POUR L'ESTIMATION DE L'APPORT SODE
CHEZ L'HYPERTENDU**

PRESIDENT DE THESE :

Professeur Jean Claude DUSSAULE

LE CONSERVATEUR DE LA

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE

DIRECTEUR DE THESE :

Docteur Alain KANFER

Signature du

Directeur de thèse

Cachet de la bibliothèque

universitaire

Je remercie D... d'éclairer chaque jour ma vie

A mes très chers parents,

A mon frère Stéphane,

qui ont consacré de nombreuses années de leur vie à me donner avec amour

le meilleur d'eux-mêmes,

qui m'ont toujours encouragée et soutenue dans mes efforts durant ses années

d'études.

Que ce travail témoigne de ma très grande reconnaissance et de mon immense

affection.

A la mémoire de mes regrettés grands-parents

mémé Laouma NAIM

pépé Jacob DAOUDI

A Jacky

mon tendre époux que je chéris chaque jour,
qui m'a confortée et encouragée,
et qui m'a été d'une aide précieuse pour la rédaction de cette thèse.

A Eden et Orel

mes enfants, qui me comblent de joie.

A l'enfant que je porte...

A Ruth, Nathalie et Esther

mes amies, qui m'ont toujours soutenue au cours de ces années d'études passées ensemble.

A mes maîtres de stage

qui ont contribué à m'enseigner la médecine.

A Monsieur le Docteur Alain KANFER

qui m'a permis par son savoir et son enseignement d'apprécier la néphrologie,

qui m'a proposé cette thèse,

et qui m'a fait l'honneur de la diriger.

Sa gentillesse, sa disponibilité, ses précieux conseils m'ont aidé à élaborer ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Au Docteur Bruno FOUQUERAY

dont l'aide et les conseils ont été essentiels pour l'élaboration des statistiques

A Madame le Docteur Isabelle Hagege,

et à toute l'équipe de l'Hôpital de jour,

avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler en tant qu'interne.

A Monsieur Le Professeur Jean Claude DUSSAULE
qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse

A Messieurs les Professeurs
Pierre Louis MICHEL
Selim ARACTINGI
qui ont accepté d'être membres du Jury

Mes sincères remerciements

PLAN

I. INTRODUCTION ET BUT DE L'ETUDE	
I.1 Introduction	p.12
I.2 But de l'étude	p.16
II. PATIENTS ET METHODES	
II.1 Patients	p.18
II.2 Méthodes	p.19
II.2.1 Variables mesurées ou calculées	p.19
II.2.2 Traitement statistique des résultats	p.20
III. RESULTATS	
III.1 Valeurs des variables mesurées (Tableau)	p.22
III.2 Corrélations (figures)	p.23
IV. DISCUSSION	
IV.1. Apport en sodium et pression artérielle	p.41
IV.2. Estimation des apports sodés : méthode de mesure de la natriurèse	p.43
IV.2.1 Natriurèse des 24 heures : méthode de référence mais source d'erreur	p.44
IV.2.2 Intérêt du rapport sodium/créatinine comme moyen d'estimer la natriurèse et l'apport sodé	p.45
IV.3. Récapitulatif et commentaires de nos résultats	p.46
IV.4. Utilité de mesurer la relation pour des études épidémiologiques chez l'hypertendu	p.49
V. CONCLUSIONS	p.52
VI. REFERENCES	p.55

Mots clés

- Hypertension artérielle
- Apport sodé
- Natriurèse des 24 heures
- Sodium/créatinine d'un échantillon d'urine

Résumé

La référence en matière d'évaluation du régime sodé chez l'hypertendu dans un but essentiellement thérapeutique est la natriurèse des 24 heures. Cependant cette dernière est sujette dans beaucoup de cas à des erreurs de recueil dues en partie à des difficultés techniques.

Notre étude a consisté à évaluer chez 50 patients hypertendus, l'hypothèse selon laquelle le rapport sodium/créatinine d'un échantillon urinaire est corrélé avec la natriurèse des 24 heures et avec le rapport sodium/créatinine des urines de 24 heures, aucune étude de ce genre n'ayant été faite à notre connaissance. Nous avons également recherché une éventuelle corrélation entre les différentes expressions de la natriurèse avec les chiffres tensionnels, la réninémie et l'aldostéronémie.

Les résultats étaient les suivants :

- 30% des patients semblent avoir mal recueilli leurs urines de 24 heures.
- Le rapport sodium/créatinine des 24 heures était corrélé à la natriurèse des 24 heures et au rapport sodium/créatinine des 2 heures.
- Il n'existait aucune corrélation entre le rapport sodium/créatinine des 2 heures et la natriurèse des 24 heures.
- Il existait un lien faible entre sodium/créatinine des 2 heures ou des 24 heures et la pression artérielle systolique et un lien négatif faible entre le rapport sodium/créatinine des 2 heures et la réninémie.

L'absence de corrélation entre le rapport sodium/créatinine des 2 heures et la natriurèse des 24 heures a comme conséquence l'impossibilité d'utiliser ce rapport pour estimer la natriurèse des 24 heures. Une étude complémentaire appliquant des conditions différentes du recueil des urines de 2 heures (prélèvement de la natriurèse des 24 heures et des 2 heures le même jour, et à heure fixe de la journée, sur une brève période en orthostatisme) permettrait peut-être de valider ce recueil et ainsi de faciliter l'évaluation du régime sodé de toute personne hypertendue dans un but essentiellement thérapeutique.

INTRODUCTION ET BUT DE L'ETUDE

I – Introduction et but de l'étude

I. 1 – Introduction

Il existe une relation entre les apports alimentaires de sel et la pression artérielle. L'accumulation des données sur des populations ayant des consommations sodées très diverses a fait apparaître les faits suivants énumérés ci-après.

L'hypertension artérielle est rare dans les populations à très faible consommation sodée (correspondant à une natriurèse de l'ordre de 1 mmol/24h), par exemple, celle des tribus isolées d'Amazonie qui ne semblent pas connaître l'hypertension. Au contraire, l'hypertension artérielle est fréquente dans les populations à forte consommation sodée, par exemple, certains insulaires japonais chez qui il existe une grande fréquence d'accidents vasculaires cérébraux hypertensifs.

Dans les populations à faible consommation sodée (moins de 40 mmol/24 h de sodium) la pression artérielle n'augmente pas au cours de la vie adulte : de 20 à 64 ans, la pression artérielle demeure voisine de 115/70 mmHg dans les deux sexes. Ces valeurs correspondent à la pression artérielle physiologique de l'homme adulte, comme l'ont montré récemment de grandes enquêtes épidémiologiques. L'élévation tensionnelle au cours de la vie adulte, qu'on croyait physiologique, est maintenant considérée comme pathologique ; elle dépend probablement, au moins en partie, de nos habitudes alimentaires [8].

Ces relations qui sont établies quand on examine plusieurs milliers de sujets, ne sont pas toujours observées quand il s'agit d'un individu, parce qu'il existe une susceptibilité individuelle à l'action hypertensive du sel.

On distingue ainsi les hypertendus sensibles au sel, et les hypertendus non sensibles.

Les données expérimentales sont intéressantes à citer. Plusieurs formes d'hypertension artérielle expérimentales, notamment chez le rat, comportent un défaut d'excrétion rénale du sodium ; chez ces animaux la courbe reliant natriurèse et pression artérielle est modifiée, comparativement aux animaux normotendus (Fig. 1) [10]. Il en a été conclu que l'égalisation entre les apports et l'excrétion rénale de sodium était réalisée chez le rat hypertendu au prix d'une élévation de la pression artérielle.

Chez l'homme hypertendu, les observations suivantes ont été faites :

- La sensibilité à l'apport de sodium est variable selon les individus. Certains sont sensibles aux variations d'apport de sodium (hypertendus sensibles), d'autres ne sont pas ou sont peu sensibles au sodium. Il existe cependant une distribution gaussienne et non discrète de ce phénomène. On a constaté que la sensibilité au sodium est particulièrement importante chez le sujet âgé, le sujet noir et le diabétique.
- Chez les sujets hypertendus sensibles au sodium, la perfusion de chlorure de sodium est suivie en aigu d'une natriurèse augmentée par rapport à ce qui est observée chez l'hypertendu non sensible au sodium et chez le sujet normal. Inversement, la diminution de la pression artérielle sous régime désodé et diurétique est plus importante chez les hypertendus sensibles au sodium que chez les non sensibles. On peut rapprocher ces faits chez l'homme de certaines des données expérimentales citées ci-dessus.

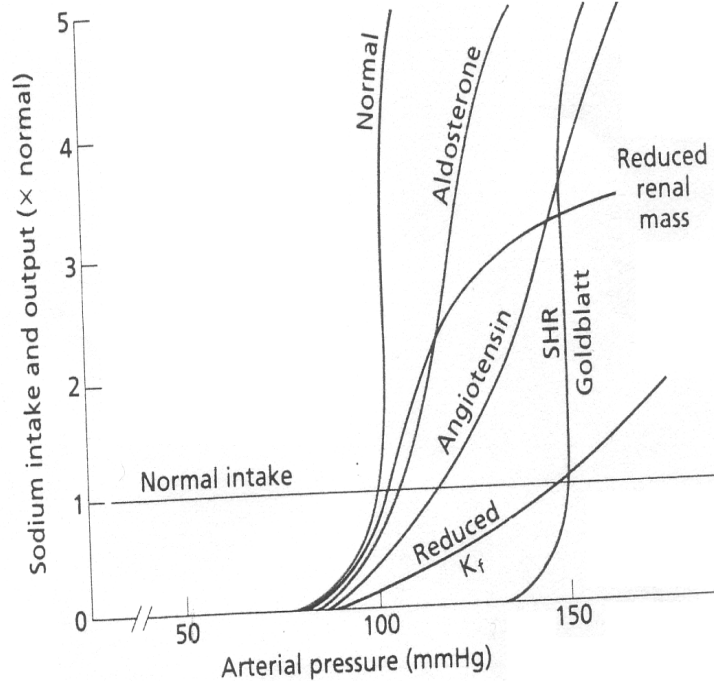


Fig. 1 :

Relation entre la natriurèse, l'apport sodé et la pression artérielle dans divers types d'hypertension expérimentales par comparaison à l'animal normotendu. A l'état normal il existe une relation positive entre pression artérielle et diurèse : plus la pression est élevée, plus la diurèse hydrosodée est importante, et ceci permet le retour de la pression artérielle à la normale. Chez l'animal hypertendu (par différentes anomalies rénales) une pression artérielle plus importante est nécessaire pour éliminer la même quantité d'eau et de sel. La notion de courbe « pression-diurèse » est donc importante car elle démontre la nécessité d'une altération du filtre rénal dans le mécanisme de toute hypertension artérielle et permet de comprendre le trouble de régulation pression-volume observé dans l'hypertension humaine essentielle (relation pression-diurèse selon GUYTON).

En pratique clinique, la connaissance de l'apport alimentaire en chlorure de sodium des hypertendus (surtout dans les pays industrialisés où le niveau moyen d'apports sodés dépasse régulièrement 100 mmol/j) peut être une aide à la décision thérapeutique. Chez l'hypertendu sensible au sel, une restriction sodée modérée (apport de 50 à 100 mmol de sodium par 24 heures) réduit la pression artérielle moyenne de 5 à 6 mmHg.

Un effet plus marqué est obtenu à l'aide d'un régime très pauvre en sel (< 50 mmol/j), lequel est en pratique difficile, voire impossible, à observer [9].

La connaissance de la natriurèse est de plus, un élément primordial, bien que non exclusif, d'interprétation des concentrations plasmatiques de rénine et d'aldostérone, dont la sécrétion dépend de l'apport sodé, du contenu de l'organisme en sodium, et de la volémie.

La méthode de référence pour déterminer l'apport sodé quotidien est la mesure de la natriurèse des 24 heures. Cependant, l'exactitude du recueil d'urine est sujette à caution, l'erreur pouvant porter sur une ou plusieurs mictions chez les patients ambulatoires. D'autre part, le recueil des 24 heures lui-même, peut se heurter au refus du patient pour diverses raisons de commodité ou autres. C'est pourquoi, il serait pratique de pouvoir estimer l'apport sodé quotidien d'après la natriurèse mesurée sur un échantillon.

La production de créatinine et son débit urinaire varient peu chez un même individu en état stable, et dont les habitudes alimentaires sont stables. En conséquence, en rapportant la concentration de sodium urinaire à la concentration de créatinine de l'échantillon, on élimine le facteur « volume urinaire » (en d'autres termes le débit urinaire des 24 heures) pour ne tenir compte que du débit de sodium par mmol de créatinine filtrée.

Quelques travaux ont étudié les relations respectives de la natriurèse des 24 heures et le rapport sodium/créatinine d'échantillons ou de 24 heures avec la pression artérielle ou la réninémie et l'aldostéronémie dans de grandes cohortes de sujets normaux ou hypertendus [12].

Cependant la relation entre le rapport sodium/créatinine et la natriurèse des 24 heures n'a pas à notre connaissance été étudiée.

I. 2 – But de l'étude

Le but principal de ce travail est de tester l'hypothèse selon laquelle le rapport sodium/créatinine d'un échantillon urinaire est corrélé avec la natriurèse des 24 heures et avec le rapport sodium/créatinine des urines des 24 heures, ces deux variables étant prises comme valeur de référence.

Les objectifs secondaires ont été d'étudier les relations pouvant exister entre les différentes expressions de la natriurèse avec les chiffres tensionnels d'une part, et les concentrations plasmatiques de rénine et d'aldostérone d'autre part.

PATIENTS ET METHODES

II – Patients et méthodes

I. 1- Patients

Cinquante patients (31 femmes) adultes (âge moyen : 48 ans ; 23–70 ans) hypertendus essentiels, admis consécutivement en hôpital de jour de médecine de l'hôpital Tenon du 1er Juin 1998 au 30 Juin 2000, ont été inclus dans l'étude. Les patients étaient hospitalisés pour complément d'investigation et/ou modification thérapeutique.

Les critères d'inclusion des patients ont été les suivants :

- Présence d'une hypertension artérielle essentielle quelle que soit son ancienneté, diagnostiquée selon les critères de l'OMS : pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg à plusieurs reprises. Le chiffre tensionnel retenu pour l'étude était celui constaté à l'admission en hôpital de jour, en position allongée, après 10 minutes de repos.

- Absence de traitement antihypertenseur, ou traitement par anticalciques ou antihypertenseurs centraux (à l'exclusion de tout autre traitement antihypertenseur), ces 2 classes de médicaments n'ayant qu'une influence négligeable sur les concentrations plasmatiques de rénine et d'aldostérone. Les traitements par inhibiteurs de l'enzyme de conversion, par bêtabloquants, diurétiques ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, avaient été arrêtés au moins dix jours avant l'étude.

- Fonction rénale normale estimée par la formule de Cockcroft et Gault : clairance de la créatinine calculée supérieure ou égale à 85 ml/min

- Patients chez lesquels un dosage de rénine et d'aldostéronémie a été jugé nécessaire sur des critères cliniques.

Les critères de non inclusion ont été les suivants :

- Patients hypertendus essentiels chez lesquels un dosage de rénine et d'aldostérone n'a pas été considéré comme nécessaire.

- Patients insuffisants rénaux.

- Patients recevant l'un des traitements indiqués ci-dessus au moment de l'étude.

II. 2- Méthodes

II. 2.1- Variables mesurées ou calculées

Les mesures ont été effectuées dans le service d'explorations fonctionnelles multidisciplinaires de l'hôpital Tenon.

Pour chaque patient, ont été mesurées :

- Ionogramme (Na, K, Cl) urinaire et plasmatique, créatininémie
- Natriurèse des 24 heures précédant la veille du prélèvement de l'échantillon, créatininurie et kaliurie des 24 heures.
- Natriurèse, créatininurie et kaliurie sur échantillon.
- Aldostéronémie après 2 heures de clinostatisme.
- Réninémie active après 2 heures de clinostatisme.

Pour chaque patient, ont été calculées :

- Le rapport natriurèse/créatininurie sur échantillon.
- Le rapport natriurèse/créatininurie sur 24 heures.
- La créatininurie théorique a été calculée selon les formules [16] :

homme : $[28,2 - (0,172 \times \text{age})] \times 8,85 \mu\text{mol/kg/24h}$

femme : $[21,9 - (0,115 \times \text{age})] \times 8,85 \mu\text{mol/kg/24h}$

Le recueil d'urine a été considéré comme probablement inexact si la créatininurie s'écartait de plus de 2 déviations-standard de la créatininurie théorique.

Les valeurs normales du laboratoire sont :

Aldostéronémie en clinostatisme : $\leq 100 \text{ pg/ml}$

Rénine active plasmatique en clinostatisme: $3 - 16 \text{ pg/ml}$

II. 2.2- Traitement statistique des résultats

Les données ont été obtenues par comparaisons de moyennes selon le Test T de Student en considérant comme significatif les valeurs inférieures à 0,05. Les droites de régression entre 2 intervalles ont été tracées et le coefficient de corrélation calculé sur Macintosh.

RESULTATS

III - Résultats

III. 1- Valeurs des variables mesurées (Tableaux 1 à 4)

Créatininurie

La créatininurie des 24 heures était comprise entre 1739 et 25677 $\mu\text{mol/l}$. La moyenne est de $12200 \pm 4708 \mu\text{mol/l}$.

Quinze patients sur les cinquante (30%) avaient une créatininurie qui s'écartait de la moyenne théorique de plus de 2 déviations standards, suggérant un recueil incorrect des urines.

La concentration de créatinine dans l'échantillon des 2 heures était comprise entre 1587 et 23029 $\mu\text{mol/l}$. La moyenne est de 7128 ± 4788 .

Natriurèse

La concentration de sodium dans les urines de 24 heures était comprise entre 56 et 336 $\mu\text{mol/l}$.

La concentration de sodium dans les urines de 2 heures était comprise entre 26 et 253 $\mu\text{mol/l}$. La moyenne est de $113 \pm 53 \mu\text{mol/l}$.

La moyenne de la natriurèse des 24 heures de l'ensemble des patients (y compris les 15 mauvais recueilleurs) était de $151 \pm 64 \text{ mmol}$.

La natriurèse des 24 heures des 35 patients, bons recueilleurs, était de $152 \pm 67 \text{ mmol}$. La différence n'est pas significative.

Rapport sodium/créatinine de l'urine

Le rapport sodium/créatinine des 24 heures varie entre 5,55 et 28,45

Le rapport sodium/créatinine des 2 heures varie entre 0,47 et 85,18

La moyenne du rapport sodium/créatinine des 24 heures des 50 patients est de $12,8 \pm 5,3$ et chez les 35 patients bons collecteurs, elle est de $12,2 \pm 4,8$. La différence n'est pas significative. La moyenne du rapport sodium/créatinine des 2 heures (n = 50) était de $21,4 \pm 12$.

Réninémie et aldostéronémie en clinostatisme

La réninémie variait entre 0,50 et 19 pg/ml

(moyenne $5,99 \pm 6,10$ pg/ml)

L'aldostérone variait entre 12 et 241 pg/ml

(moyenne $77,38 \pm 48,83$ pg/ml)

III. 2 – Corrélations (figures)

Il existait une corrélation positive entre la natriurèse des 24 heures et le rapport sodium/créatinine des 24 heures ($\rho = 0,55$ $p < 0,001$) (fig. 2).

Il existait une corrélation positive entre le rapport sodium/créatinine des 24 heures et sodium/créatinine des 2 heures ($\rho = 0,46$) (fig. 3).

Il n'existait, en revanche, pas de corrélation significative entre la natriurèse des 24 heures et le rapport sodium/créatinine des 2 heures ($r = 0,05$) (fig. 4).

Les droites de régression entre le rapport sodium/créatinine des 24 heures et sodium des 24 heures étaient les suivantes :

- pour les 35 bons collecteurs :

Sodium/créatinine des 24h (mmol/mmol) = $0,045$ sodium/24h + 5,40

- pour l'ensemble des patients :

Sodium/créatinine des 24h (mmol/mmol) = $0,046$ sodium/24h + 5,90

Il existait une corrélation négative entre le rapport sodium/créatinine des 2 heures et la réninémie $r = - 0,28$, $p = 0,05$. En revanche, il n'existait pas de corrélation significative entre ce rapport et l'aldostéronémie.

Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre réninémie ou l'aldostéronémie et la natriurèse des 24 heures ou le rapport sodium/créatinine des 24 heures (fig. 8, 9, 10, 11).

Les coefficients de corrélation entre les rapport sodium/créatinine des 24 heures et sodium/créatinine des 2 heures, avec la pression artérielle systolique, étaient respectivement de 0,19 et 0,18. Cependant, ils n'atteignent pas la signification statistique.

Les coefficients de corrélation entre les différentes expressions de la natriurèse et les pressions artérielles systoliques diastoliques et moyennes apparaissent sur le tableau x.

On constate l'existence d'un lien positif faible n'atteignant pas la signification statistique entre la pression artérielle systolique et les rapports sodium/créatinine des 24 heures et sodium/créatinine des 2 heures (fig. 5, 6, 7).

	PAS	PAD	PAM
Na/Créat des 24h	0,19	- 0,02	0,08
Na/Créat des 2h	0,18	- 0,01	0,07
Natriurèse des 24h	0,033	- 0,12	- 0,06

Tableau x

DISCUSSION

IV - Discussion

IV.1 – Apport en sodium et pression artérielle

L'estimation de l'apport sodé fondée sur la mesure de la natriurèse est un élément important de l'investigation de l'hypertension artérielle. En effet, il est indiscutable que l'excès d'apport de sodium est un facteur important d'élévation des chiffres tensionnels . SELKURT fut le premier à reconnaître la relation entre l'excrétion de sel par le rein, qui est le seul responsable de sa régulation et de celle du volume sanguin d'une part, et la pression artérielle d'autre part. L'augmentation de l'apport en sodium à un niveau très élevé ($\simeq 600$ mmol/j, correspondant à 35 g de NaCl), bien au-delà de l'apport alimentaire habituel, est nécessaire pour provoquer une augmentation de la pression artérielle chez un individu normal [14]. Une hypertension artérielle essentielle sur deux est dite « sensible au sel », c'est-à-dire qu'il existe une augmentation de la pression artérielle à l'occasion d'une charge sodée et une réduction de la pression artérielle en cas de déplétion sodée [4]. Cette relation entre sodium et hypertension artérielle se fait par le mécanisme rappelé dans l'introduction. Au moins chez les hypertendus « sensibles au sel » l'élévation de la pression artérielle constituerait le phénomène permettant l'homéostasie du sodium, c'est-à-dire l'adaptation de l'excrétion rénale aux apports. Certains travaux ont étudié de façon approfondie les effets d'apports sodés trop importants dans notre alimentation, notamment sur la fréquence des événements cardiovasculaires (accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde) chez les patients ayant une hypertension artérielle essentielle sensible au sel [19, 2, 1].

Ainsi, la consommation élevée de sodium apparaît comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant des autres facteurs classiquement connus. [3 , 15]

Une étude a mis en évidence le fait que la sensibilité au sel chez des patients hypertendus, était associée à la présence d'atteintes viscérales plus nombreuses et à une augmentation de morbidité cardiovasculaire [3].

Une autre étude a suggéré qu'une réduction de 3 g/24h de l'apport en sodium (en passant de 9 g à 6 g/24h), équivalent à une réduction d'apport en sodium de 50 mmol environ, diminuerait de 22% l'incidence des accidents vasculaires cérébraux et de 16% l'incidence des infarctus du myocarde [15].

Ces constatations sur la nocivité du sel en santé publique ont conduit dans plusieurs études à la recherche du régime « idéal » (réduit en sel).

Récemment la relation entre l'apport sodé et la pression artérielle à la fois chez les sujets hypertendus et normotendus a été élégamment confirmé dans l'étude DASH (Dietary Approches to Stop Hypertension) : des diminutions graduelles de l'apport sodé entraînaient pour chaque degré de réduction de l'apport, une diminution elle-même graduelle, de la pression artérielle. [17]

L'INTERSALT Study [16] a montré une relation entre l'apport de chlorure de sodium et la pression artérielle, mettant en évidence le fait qu'une différence de 100 mmol de sodium urinaire par 24 heures était associée à une baisse de la pression artérielle systolique de 2,2 mmHg et de 0,1 mmHg pour la pression artérielle diastolique. Ce qui est encore plus concluant, c'est que chez les patients dits sensibles au sel, une réduction modérée de l'apport de chlorure de sodium (50 à 100 mmol/j) produisait de façon significative une baisse de la pression artérielle.

Un autre moyen de réduire la pression artérielle, montrant l'importance du régime sodé, est l'utilisation des diurétiques. En effet, une déplétion sodée initiale est nécessaire pour qu'apparaisse l'effet hypotenseur des diurétiques.

La baisse de la pression artérielle ne survient qu'après une salidiurèse suffisante. Si l'on compense par un apport alimentaire de chlorure de sodium les pertes de sel dues à l'effet salidiurétique, les thiazidiques perdent leur action hypotensive.

Chez la plupart des insuffisants rénaux hypertendus au stade pré-dialytique, dont la clairance de la créatinine est < 5 ml/min, les thiazidiques sont inefficaces en raison de leur incapacité dans cette situation à augmenter l'excrétion rénale de sodium.

Il est donc important de connaître avec une précision suffisante l'apport sodé alimentaire.

IV.2 – Estimation des apports sodés : méthodes de mesure de la natriurèse.

Dans les études citées ci-dessus l'observance du régime était contrôlée par la mesure de la natriurèse des 24 heures dans les conditions rigoureuses de l'investigation clinique hospitalière difficilement réalisable en pratique clinique courante.

La recherche d'une méthode plus facilement applicable est donc d'un intérêt clinique certain.

Les difficultés pratiques de recueil des urines de 24 heures concerne à l'évidence d'autres composants d'urines, et on conduit à analyser non plus les urines de 24 heures, mais un échantillon de celles-ci.

Par exemple, un travail récent a étudié la relation entre la protéinurie des 24 heures et la relation entre la protéinurie sur créatininurie d'un échantillon d'urine recueilli à différentes heures de la journée. Une corrélation excellente a été trouvée ($r = 0,97$) [6]. Dans notre propre travail, une corrélation aussi stricte n'a pas été obtenue entre le débit de sodium urinaire et le rapport sodium/créatinine, probablement en raison de la variabilité du débit urinaire de sodium dû à la position du patient.

Pour la protéinurie, l'excellence de cette corrélation était due au fait que les débits urinaires respectifs de la protéinurie et de la créatinurie étaient stables, ce qui annulait le facteur temps.

IV. 2.1 – Natriurèse des 24 heures : méthode de référence mais source d'erreur.

L'estimation de l'apport alimentaire en chlorure de sodium repose classiquement sur la mesure de la natriurèse des 24 heures.

Mais, le recueil des urines de 24 heures se heurte à des difficultés de pratique quotidienne (pour des raisons socio-professionnelles, familiales ou autres), et est très souvent, inexact. Les causes d'un recueil incomplet sont diverses, telles que l'oubli d'une ou plusieurs mictions (en particulier lors de la défécation), ou le rejet d'urine des 24 heures, alors que sa diurèse des 24 heures dépasse le volume du bocal. Et dans le sens inverse, la prise en compte de mictions supplémentaires comme une à deux mictions de trop.

C'est ainsi que l'étude d'ELLIOTT et Coll, évaluant les relations pouvant exister entre la pression artérielle et la natriurèse des 24 heures, a mis en évidence, grâce à un marqueur urinaire, le PABA, que seulement 50% des patients avaient bien recueilli leurs urines de 24 heures (58 patients étaient inclus dans cette étude) [7].

Notre propre étude met également en évidence le fait qu'un tiers environ des patients ne recueille pas correctement leurs urines. Ainsi sur les cinquante patients, nous avons pu évaluer l'exactitude du recueil des urines de 24 heures en calculant la créatininurie théorique rapportée à l'âge et au poids.

C'est ainsi, que nous avons pu séparer les « bons » des « mauvais » collecteurs (15 patients sur 50) ; 1/3 des patients apparaissant comme des mauvais collecteurs (fig. 12).

Cependant, malgré ces constatations, la natriurèse recueillie sur 24 heures a été dans la plupart des études le moyen utilisé pour mesurer l'apport sodé.

Les études ayant utilisé le rapport sodium/créatinine comme un des modes d'expression de la natriurèse, ont corrélé cette variable avec la pression artérielle systolique ou diastolique, l'activité rénine, l'aldostéronémie.

A notre connaissance, en revanche, il n'y a pas eu d'étude de corrélation entre ces 2 modes d'expression de l'excrétion sodée que sont la natriurèse des 24 heures et le rapport sodium/créatinine d'un échantillon d'urine. Le principal sujet de cette thèse a été l'évaluation de cette corrélation.

IV. 2.2 – Intérêt du rapport sodium/créatinine comme moyen d'estimer la natriurèse et l'apport sodé.

Rapporter la natriurèse, que ce soit sur les urines de 24 heures ou sur celles de 2 heures, à la créatininurie, permet d'éliminer le facteur débit urinaire. En effet, le débit de créatinine urinaire varie peu d'un jour à l'autre chez un même individu, ne modifiant pas son alimentation habituelle, et ayant une fonction rénale stable, car il dépend essentiellement du catabolisme musculaire, et peu de l'alimentation et du débit urinaire. En conséquence, l'utilisation du rapport sodium/créatininurie doit permettre en principe d'éliminer les erreurs dues à un recueil incorrect des urines, et d'apprécier plus précisément la natriurèse.

L'étude d'ELLIOTT [7] déjà cité plus haut l'a bien démontré. Il a corrélé la pression artérielle systolique à la natriurèse des 24 heures, et au rapport sodium/créatinine.

C'est dans le groupe des bons collecteurs que la corrélation est meilleure (même si elle est aussi significative chez les bons et mauvais collecteurs).

Notre étude met également en évidence le fait que l'on obtienne une meilleure corrélation statistique entre le rapport sodium/créatinine des 24 heures et la natriurèse des 24 heures en ne prenant en compte que les bons collecteurs.

Une seconde étude menée par HSIAO et coll. a utilisé le rapport sodium/créatinine des 24 heures pour la comparer à la pression artérielle, éliminant ainsi le facteur mauvais collecteur [11].

La connaissance du rapport sodium/créatinine des urines de 24 heures même imparfaitement recueillies, permet d'estimer approximativement la natriurèse et correctement l'apport alimentaire en sodium.

Cependant, la plupart des articles se rapportant à la natriurèse des hypertendus ne tiennent pas compte de cette fréquence des mauvais collecteurs.

Notre étude met en évidence une corrélation positive entre sodium/créatinine des 24 heures et la natriurèse, corrélation d'autant plus importante si l'on ne prend en considération que les bons recueilleurs

$$r = 0,56 \quad p = 0,001.$$

L'obtention d'une équation sodium/créatinine des 24 heures et sodium des 24 heures doit permettre d'estimer la natriurèse des 24 heures à partir du rapport sodium/créatinine, même chez un mauvais collecteur.

IV.3 – Récapitulatif et commentaires de nos résultats.

Le but de cette étude était de tester l'hypothèse selon laquelle le rapport sodium/créatinine urinaire d'un échantillon des urines émises sur 2 heures concordait avec le rapport sodium/créatinine des 24 heures et la natriurèse des 24 heures.

Il s'agissait de savoir si cette variable simple à obtenir pouvait constituer un élément pratique de connaissance de l'apport quotidien en sodium alimentaire chez le sujet hypertendu.

Les résultats ne valident pas en partie l'hypothèse de travail : en effet, s'il existait une corrélation satisfaisante entre sodium/créatinine des 2 heures et sodium/créatinine des 24 heures, il n'y avait pas de corrélation entre sodium/créatinine des 2 heures et la natriurèse des 24 heures.

Les autres résultats obtenus dans cette étude apportent des données intéressantes :

- a) la droite de régression et la détermination de l'équation reliant le rapport sodium/créatinine des 24 heures et la natriurèse des 24 heures chez les patients ayant convenablement recueilli leurs urines permettent de corriger le résultat brut de la natriurèse chez les autres patients « mauvais collecteurs »
- b) dans cette étude, assez représentative des conditions habituelles de l'investigation clinique des hypertendus en pratique quotidienne, il existait un lien positif faible entre le rapport sodium/créatinine des 2 heures et la réninémie, et aucun lien avec l'aldostéronémie.
- c) la pression artérielle systolique tendait à être corrélée avec chacun des rapports sodium/créatinine (2 heures et 24 heures), alors qu'aucune relation n'apparaissait avec la natriurèse des 24 heures.

L'absence de corrélation entre le rapport sodium/créatinine des 2 heures et la natriurèse des 24 heures, a comme conséquence l'impossibilité d'utiliser ce rapport pour estimer la natriurèse des 24 heures.

Le fait que notre prélèvement n'a pu être fait à une heure fixe de la journée, peut également expliquer la mauvaise corrélation existant entre sodium/créatinine des 2 heures et la natriurèse, car il existe un cycle nycthémeral de la natriurèse.

Un point critiquable de notre étude est que l'échantillon des 2 heures a été prélevé en laboratoire en position allongée après 2 heures. Cette condition est à l'évidence différente de celle d'un sujet ayant une activité habituelle.

On connaît en effet l'influence de l'orthostatisme sur l'excrétion de sodium par l'intermédiaire des modifications du système rénine angiotensine aldostérone.

L'augmentation du rapport sodium/créatinine enclinostatique est très certainement expliquée par l'augmentation de la natriurèse provoquée par l'inhibition de la sécrétion de rénine et d'aldostérone.

Ce cycle est perturbé dans l'hypertension artérielle [18].

Il est donc possible qu'une corrélation ait pu être obtenue, si nous avons appliqué des conditions différentes du recueil des urines des 2 heures.

Notre étude met en évidence une corrélation négative faible à la limite de la signification statistique, entre la réninémie et sodium/créatinine des 2 heures. En revanche, il n'a pas été trouvé de corrélation entre les différentes expressions de la natriurèse de 24 heures et la réninémie.

Cette corrélation faible apparaît relativement satisfaisante si l'on compare avec les données de la littérature qui ont corrélié natriurèse et la réninémie.

Ces résultats sont en accord avec l'étude de UCHIYAMA et coll [20].

Ces auteurs ont en effet prouvé une corrélation entre diverses expressions de la natriurèse et la réninémie chez des patients ayant uriné après 90 minutes de repos allongé. La corrélation n'existait pas sur les urines prélevées avant la période de repos.

L'absence de corrélation entre réninémie et natriurèse des 24 heures n'est pas incompatible avec les résultats de LARAGH et coll [12].

L'observation de leur courbe hyperbolique suggère en effet que la relation n'est obtenue que grâce aux valeurs extrêmes correspondant aux régimes très pauvres ou très riches en sodium.

L'ébauche d'une relation entre sodium/créatinine des 2 heures et des 24 heures et pression artérielle systolique constitue une incitation à utiliser ce rapport comme aide à la décision thérapeutique, en conseillant ou non une modification de l'apport de sodium.

Nos résultats dans ce domaine sont en accord avec ceux de CENTONZA et Coll [5] qui a montré une corrélation positive entre la pression artérielle moyenne et le contenu en sodium d'échantillon d'urines de 4 heures, à divers moments de la journée. Cependant, le degré de corrélation entre ces 2 données variant selon le moment de la journée ; corrélation très étroite pendant la nuit et les premières heures de la matinée, corrélation moins forte en fin d'après-midi.

Toutefois, l'étude de HSIAO [11] a montré chez des patients une corrélation positive forte entre la pression systolique et la natriurèse des 8 heures. Mais dans cette étude un prélèvement de 3 jours a été fait sur chacun huit heures, alors que notre étude, due à notre pratique ambulatoire et le fait que les urines des deux ont été recueillies dans des conditions particulières au laboratoire en clinostatisme à des heures variables de la journée.

Comme nos prélèvements ont été faits à divers moments de la journée, cela peut expliquer la faible corrélation que nous avons obtenus. Le résultat invite pour les études ultérieures à rechercher la période de prélèvement à des heures précises.

IV.4 – Utilité de mesurer la relation pour des études épidémiologiques chez l'hypertendu.

L'intérêt du recueil d'un échantillon d'urine plutôt que des urines de 24 heures, est de faciliter la réalisation d'études épidémiologiques dans la population générale ou chez l'hypertendu.

La connaissance de la natriurèse d'après un échantillon recueilli sur une brève période de temps aiderait par sa commodité à la réalisation de grandes enquêtes permettant de connaître la richesse du régime alimentaire en sodium.

Le résultat de ce type d'enquête pourrait aider les grandes organisations de santé à formuler des recommandations diététiques destinées à prévenir les accidents vasculaires.

Sur le plan individuel, en pratique de ville, la difficulté que peuvent éprouver les médecins praticiens à prescrire un prélèvement d'urine de 24 heures les empêche d'avoir une donnée précise de l'apport sodé individuel pour prescrire un régime sur des bases objectives. L'utilisation d'un échantillon pourrait aider à surmonter cette difficulté.

Il apparaît donc important au terme de ce travail de continuer cette étude dans le but de valider l'échantillon le plus représentatif de la natriurèse de 24 heures par une nouvelle étude de corrélation.

CONCLUSIONS

V - CONCLUSIONS

1. L'apport alimentaire en sodium est le plus souvent évalué en mesurant la natriurèse des 24 heures, considérée comme la méthode de référence. Cependant le recueil des urines de 24 heures se heurte à des difficultés pratiques à l'origine d'erreurs importantes. L'un des moyens utilisés pour éliminer ces erreurs est de calculer le rapport sodium/créatinine des urines de 24 heures, le débit urinaire de créatinine variant peu chez un même individu en état stable. Pour les besoins de l'investigation clinique il serait pratique de pouvoir évaluer l'apport sodé alimentaire d'après un échantillon d'urines recueillies sur une période plus courte : tester cette hypothèse a été l'objet de ce travail.

2. Le but principal de l'étude a été de comparer chez des sujets hypertendus la valeur des rapports sodium/créatinine (mmol/mmol) d'échantillons d'urines émises sur 2 heures en clinostatisme à la valeur des rapports sodium/créatinine et à la natriurèse d'urines des 24 heures précédant le recueil de l'échantillon. Les relations de ces valeurs avec la pression artérielle, la réninémie et l'aldostéronémie ont également été étudiées. Cinquante patients hypertendus, vus consécutivement en hôpital de jour ont été inclus dans l'étude.

3. Trente pour cent des patients (15/50) avaient vraisemblablement recueilli leurs urines de 24 heures de façon imparfaite, comme le démontrait leur valeur de créatinunémie des 24 heures qui différait de la créatinunémie théorique de plus de 2 écarts-types. La moyenne de la natriurèse des 24 heures des 50 patients était de 151 ± 64 mmol.

4. La moyenne de la natriurèse des 24 heures des 35 patients était de 152 ± 67 mmol.

Les moyennes des rapports sodium/créatinine des 24 heures de l'ensemble des patients et des 35 patients « bons collecteurs » étaient très proches : $12,8 \pm 5,3$ et $12,2 \pm 4,8$. La moyenne des rapports sodium/créatinine des 2 heures était de $21,4 \pm 12$, nettement supérieure à la valeur obtenue sur les urines de 24 heures.

La différence peut être expliquée par la stimulation de l'excrétion rénale de sodium en clinostatisme.

5. Les résultats des études de corrélation étaient les suivants :

Sodium/créatinine des 24 heures et natriurèse des 24 heures :

$$r = 0,55 ; p < 0,001$$

Sodium/créatinine des 2 heures et sodium/créatinine des 24 heures :

$$r = 0,46 ; p < 0,01$$

Sodium/créatinine des 2 heures et natriurèse des 24 heures :

$$r = 0,05 ; NS$$

La droite de régression entre les rapports sodium/créatinine des 24 heures et la natriurèse des 24 heures pour les 35 patients bons collecteurs était définie par l'équation (1) :

$$\text{Natriurèse des 24h (mmol)} = \frac{\text{sodium/créatinine (mmol) des 24h} - 5,4}{0,045}$$

6. Il existait un lien positif faible entre sodium/créatinine des 2 heures ou des 24 heures et la pression artérielle systolique (mais non diastolique), et un lien négatif faible entre le rapport sodium/créatinine des 2 heures et la réninémie.

Il n'y avait pas de corrélation significative entre l'une ou l'autre des expressions de la natriurèse et l'aldostéronémie.

7. En résumé :

- a) l'équation (1) peut aider à estimer la validité du recueil des urines et à corriger le résultat brut de la natriurèse des 24 heures.
- b) il n'apparaît pas pertinent d'utiliser les valeurs du rapport sodium/créatinine des urines recueillies sur 2 heures en clinostatisme pour estimer de façon fiable la natriurèse et l'apport quotidien en sel chez les sujets hypertendus (en dépit de la corrélation satisfaisante entre ce rapport et le rapport sodium/créatinine des 24 heures précédentes).
- c) les résultats de ce travail incitent à entreprendre chez un groupe d'hypertendus l'étude du lien entre d'une part la natriurèse ou le rapport sodium sur créatinine des urines de 24 heures, et d'autre part, le rapport sodium sur créatinine d'un échantillon d'urines prélevées le même jour sur une brève période de temps en orthostatisme, condition plus proche de la situation moyenne d'un sujet actif.

REFERENCES

1. ALDERMAN M.H., COHEN H., MADHAVAN S.
Dietary sodium intake and mortality : the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I)
Lancet 1998 ; 351 : 781 – 785

2. ALDERMAN M.H.
Salt, Blood Pressure, and Human Health
Hypertension 2000 ; 36 : 890 – 893

3. BIHORAC A., TEZCAN H., ÖZENER C., OKTAY A., AKOGLU E.
Association Between Salt Sensitivity and Target Organ Damage in Essential Hypertension
American Journal of Hypertension 2000 ; 13 : 864 – 872

4. CAMPESE V.
Salt sensitivity in hypertension renal and cardiovascular implications
Hypertension 1994 ; 23 : 531 – 550

5. CENTONZA L., CASTOLDI G., CHIANCA R., BUSCA G., GOLIN R., ZANCHETTI A. et al
Short-term analysis of the relationship between blood pressure and urinary sodium excretion in normotensive subjects
Clinical Science 2000 ; 98 : 495 – 500

6. CHITALIA V.C., KOTHARI J., WELLS E.J., LIVESEY J.H., ROBSON R.A., SEARLE M., et al
Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio
Clinical Nephrology 2001 ; 55 : 436 – 447

7. ELLIOTT P., FORREST R.D., JACKSON C.A. AND YUDKIN J.S.
Sodium and blood pressure : positive associations in a North London population with consideration of the methodological problems of within-population surveys
Journal of Human Hypertension 1988 ; 2 : 89 – 95

8. FREISS F.D.
Salt, volume and the prevention of hypertension
Circulation 1976 ; 53 : 589

9. GIRERD X.
Régime sans sel
Revue du praticien 1999 ; 49 : 522

10. HALL J.E. and GRANGER J.P.
Role of sodium and Fluid Excretion in Hypertension
IN SWALES J.D. Texte Book of hypertension BLACKWEL SCIENTIFIC PUBLICATION OXFORD 1994 : 360 - 396

11. HSIAO Z-K., WANG S.Y., HONG Z. G., LIU K., CHENG T.Y., STAMLER J., et al
Timed Overnight Sodium and potassium Excretion and Blood Pressure in Steel Workers in North China
Journal of Hypertension 1986 ; 4 : 345 – 350

12. LARAGH J.H., BAER E., BRUNNER R., BUHLER R., SEALEY E., VAUGHAN Jr.
Renin, Angiotensin and Aldosterone System in Pathogenesis and Management of Hypertensive Vascular Disease
The American Journal of Medecine 1972 ; 52 : 633 – 649

13. LUFT F.C., VOLHARD F. Clinic, VIRCHOW R. University Hospitals and DELBRÜCK M. Center for Molecular Medicine, Free University of Berlin, Berlin, Germany
Treatment and prevention of hypertension : Where have been and where are we going ?
Kidney International 1995 ; 48,Suppl.50 : S-14 – S-18
14. LUFT F.C., VOLHARD F. Clinic at the DELBRÜCK M. Center, VIRCHOW R. Klinikum, Humboldt University of Berlin, Germany
Salt and hypertension : where things stand
Nephrology Dialysis Transplantation 1995 ; 10 : 1524 – 1525
15. MAC GREGOR G.A.
Salt : Blood pressure, the kidney and other harmful effects
Nephrology Dialysis Transplantation 1998 ; 13 : 2471 - 2479
16. ROSE B.D., RENNEKE H.G.
Physiopathologie des affections rénales et des désordres hydroelectrolytiques
PRADEL PARIS 1995 un volume
17. SACKS F.M., SVETKEY L.P., VOLLMER W.M., APPEL L.J., BRAY G.A., HARSHA D. et al
Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet
New England Journal of Medicine 2001 ; 344 : 3 – 10
18. TAKASHI F., TAKASHI U., MASATAKA N., MASAMOBU T., SETSUKO K., SATOKO N. et al
Circadian Rhythm of Natriuresis Is Disturbed in Nondipper Type of Essential Hypertension
American Journal of Kidney Diseases 1999 ; 33 : 29 – 35

19. TUOMILEHTO J., JOUSILAHTI P., RASTENYTE D., MOLTCHANOV V., TANSKANEN A., PIETINEN P.
Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland : a prospective study
Lancet 2001 ; 357 : 848 – 51

20. UCHIYAMA M., OTSUKA T., SHIBUYA Y., SAKAI K.
Electrolyte Excretion in 12-hour Urine and in Spot Urine
Acta Pædiatrica Scandinavica 1985 ; 74 : 394 – 399

