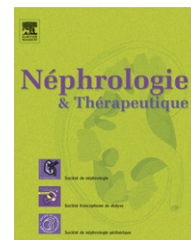




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



REVUE GÉNÉRALE/MISE AU POINT

Différence de concentration urinaire selon le sexe ou l'origine ethnique : implications possibles dans la susceptibilité variable à différentes pathologies rénales et cardiovasculaires

Difference in urine concentration according to gender and ethnicity: Possible involvement in the different susceptibility to various renal and cardiovascular diseases

Julie Perucca^{a,b}, Nadine Bouby^{a,b}, Pierre Valeix^c,
Paul Jungers^d, Lise Bankir^{a,b,*}

^a Inserm unité 872, centre de recherche des Cordeliers, 15, rue de l'école-de-médecine, 75006 Paris, France

^b Centre de recherche des Cordeliers, université Pierre-et-Marie-Curie (Paris-VI), 15, rue de l'école de médecine, 75006, Paris, France

^c U557 Inserm; U1125 Inra; CNAM; université Paris-13; CRNH Île-de-France, 74, rue Marcel-Cachin, 93017 Bobigny cedex, France

^d Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

Reçu le 12 octobre 2007 ; accepté le 27 novembre 2007

MOTS CLÉS

Lithiase ;
Vasopressine ;
Hormone antidiurétique ;
Volume urinaire ;
Hypertension artérielle

Résumé La prévalence des maladies cardiovasculaires et rénales est plus élevée chez les hommes que chez les femmes et chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens. Des travaux récents suggèrent que les effets antidiurétiques de la vasopressine et/ou l'augmentation de la concentration de l'urine accélèrent la progression de ces pathologies. Cette revue a pour but d'attirer l'attention sur la fonction de concentration de l'urine et sur les éventuelles différences de concentration urinaire entre les sexes ou selon l'origine ethnique, différences qui pourraient jouer un rôle dans la susceptibilité variable à ces pathologies. Nous avons réanalysé a posteriori des données urinaires de 24 heures provenant d'études réalisées pour d'autres objectifs et concernant des sujets sains et des patients en insuffisance rénale chronique ou diabétiques. Dans toutes ces études, les hommes excrétaient une charge osmolaire supérieure à celle des femmes avec une osmolalité urinaire (ou un index indirect de la concentration urinaire) de 15 à 30 % plus élevée et un volume urinaire de 24 heures similaire à celui des femmes. Dans deux études américaines, les sujets

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bankir@fer-a-moulin.inserm.fr (L. Bankir).

KEYWORDS

Lithiasis;
Sodium intake;
Vasopressin;
Urine volume;
Hypertension

afro-américains avaient une concentration urinaire significativement plus élevée que les sujets caucasiens et un volume urinaire plus faible. La plus forte concentration urinaire des hommes et des sujets afro-américains peut être due à des différences du seuil de la soif, du taux de vasopressine ou d'autres paramètres régulateurs. Ce facteur pourrait jouer un rôle dans la plus ou moins grande sensibilité aux pathologies cardiovasculaires et rénales. De nouvelles études prospectives devraient prendre en compte les effets antidiurétiques de la vasopressine comme facteur potentiellement impliqué dans l'apparition ou la progression de ces pathologies.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Summary Men and African-Americans are known to be at greater risk of urolithiasis and cardiovascular and renal diseases than women and Caucasians. Previous studies suggest that the antidiuretic effects of vasopressin and/or a greater urine concentration are associated with the rate of progression of these diseases. The present review addresses possible sex and ethnic-related differences in urine volume and osmolality which could participate in this male and black higher predominance. We reanalyzed 24 h-urine data collected previously by different investigators for other purposes. In studies concerning healthy subjects (six studies) or patients with chronic kidney disease or *Diabetes mellitus* (three studies), men excreted a larger osmolar load than women, with a 15 to 30% higher urinary osmolality (or another index of urine concentration based on the urine/plasma creatinine concentration ratio) and a similar 24 h urine volume than in women. In two American studies, African-Americans showed a significantly higher urinary concentration than Caucasians and a lower 24 h-urine volume. Sex and ethnic differences in thirst threshold, vasopressin level, or other regulatory mediators may contribute to the higher urinary concentration of men and of African Americans. These differences could play a role in the greater susceptibility of these subjects to these pathologies. New prospective studies should take into account the antidiuretic effects of vasopressin as a potential risk factor in the initiation and progression of cardiovascular and renal diseases.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

On sait depuis longtemps que les hommes présentent une plus grande susceptibilité aux maladies rénales et cardiovasculaires que les femmes. La lithiase urinaire est environ trois fois plus fréquente chez les hommes [1,2] que chez les femmes. Les hommes sont également plus fréquemment hypertendus et présentent une prévalence plus élevée et une progression plus rapide de l'insuffisance rénale chronique (IRC) [3–6]. Des différences comparables sont également retrouvées chez le rat [7–9]. Par ailleurs, il existe des différences de susceptibilité aux maladies cardiovasculaires et rénales en fonction de l'origine ethnique. Aux États-Unis, les sujets d'origine africaine (AA) ont une plus grande susceptibilité à ces pathologies que les sujets d'origine caucasienne [10–12]. Les facteurs responsables de ces différences ethniques ou liées au sexe ne sont pas complètement élucidés. Cette revue a pour but d'attirer l'attention sur une des fonctions du rein, la fonction de concentration de l'urine, qui pourrait jouer un rôle dans ces différences de susceptibilité et sur l'hormone qui la régule, l'hormone antidiurétique (ADH).

Un rôle éventuel de l'hormone antidiurétique, aussi appelée vasopressine ou arginine-vasopressine (AVP), dans ces différences de susceptibilité en fonction du sexe ou de l'origine ethnique n'a jamais été évoqué à notre connaissance. Récemment, deux articles ont attiré l'attention sur cette hormone et/ou sur la concentration de l'urine qui résulte de son action sur le rein [13,14]. Certaines études antérieures avaient montré que les rats mâles concentraient l'urine significativement plus que les femelles [15,16] et avaient des taux d'AVP plus élevés [17]. D'autres articles

soulignaient que les hommes ont des taux de vasopressine plasmatique (P_{AVP}) supérieurs à ceux des femmes [17–19] et les sujets noirs des taux supérieurs à ceux des blancs [18–20]. Ces observations suggèrent que des différences dans l'axe « soif/vasopressine/concentration urinaire » pourraient jouer un rôle dans la plus grande susceptibilité masculine à certaines pathologies. En effet, plusieurs études récentes ont révélé que l'ADH contribuait à la progression de l'IRC [21,22] et à l'albuminurie du diabète sucré [23] et qu'elle augmentait la pression artérielle [24], par des effets dépendant de l'activation des récepteurs V2 et/ou de la concentration de l'urine qui en résulte.

Nous avons tenté dans cette revue de mieux caractériser les éventuelles différences de concentration urinaire entre les sexes ou selon l'origine ethnique. Il existe très peu d'information à ce sujet dans la littérature car l'osmolalité urinaire est rarement mesurée dans les investigations cliniques et le volume d'urine, bien qu'il soit utilisé pour le calcul des excrétions urinaires des solutés, est rarement rapporté dans les publications. Pourtant, il n'est pas équivalent pour le rein d'excréter la charge osmolaire quotidienne (par exemple 750 mosm par jour) dans un litre ou dans deux litres d'urine, c'est-à-dire avec une osmolarité plus de deux fois supérieure à celle du plasma (750 mosm/L), ou presque iso-osmotique au plasma (325 mosm/L). Nous avons donc réanalysé des données obtenues dans neuf études cliniques différentes dans lesquelles un recueil des urines de 24 heures était disponible. Ces études avaient été réalisées pour d'autres objectifs et ni la concentration de l'urine, ni d'éventuelles différences entre hommes et femmes n'avaient été considérées dans les publications correspondantes. Deux de ces études, réalisées aux États-Unis, comportaient des sujets

d'origine caucasienne et d'origine africaine. Nous avons donc pu ainsi caractériser les éventuelles différences de concentration urinaire liées à l'origine ethnique.

À l'heure où des antagonistes spécifiques de ces effets V2 sont en cours de développement, ce sujet présente un intérêt nouveau puisque de nouveaux outils thérapeutiques seront sans doute disponibles dans un proche avenir. Ces antagonistes non peptidiques, agissant à des concentrations nanomolaires, induisent une « aquarèse » sélective, c'est-à-dire qu'ils augmentent la diurèse sans affecter l'excrétion urinaire des solutés [25–27]. Leur utilisation est actuellement envisagée pour la correction d'hyponatrémies d'étiologies diverses [28,29], mais ils pourraient avoir ultérieurement des indications dans d'autres pathologies.

Les sujets

Dans chacune des études considérées, les urines de 24 heures avaient été recueillies chez des sujets en état d'équilibre et ayant une alimentation et une consommation de boisson libres. Les auteurs de ces études nous ont fourni des fichiers Excel contenant les caractéristiques générales des sujets ainsi que le volume d'urine de 24 heures et la concentration urinaire du sodium (U_{Na}) et du potassium (U_K). Dans quelques études, les concentrations plasmatique et urinaire de la créatinine ($P_{créat}$ et $U_{créat}$ respectivement), la concentration urinaire de l'urée ($U_{urée}$) ou l'osmolalité urinaire (U_{osm}) étaient également disponibles.

Les études A à G concernent des sujets sains d'âge variable [30–36] tandis que les études R, S et T incluent des patients atteints d'IRC ou de diabète sucré [33,37,38] :

- **l'étude A** : sujets sains (20–45 ans) dont la fonction rénale devait être évaluée avant une investigation clinique [39] ou une néphrectomie pour don de rein. Données fournies par le Dr Aoumeur Hadj-Aïssa (département de néphrologie, hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France) ;
- **l'étude B** : sujets sains (22–53 ans) travaillant à l'hôpital Necker, dont les urines de 24 heures ont été collectées pour diverses analyses. Données collectées par Marie-Marcelle Trinh-Trang-Tan et Lise Bankir (Inserm unité 90, hôpital Necker, Paris, France) ;
- **l'étude C** : données correspondant à un sous-groupe de 117 sujets sains (50–69 ans) de la cohorte Suvimax. L'étude initiale (sur plus de 10 000 sujets français) ne comportait pas de recueil d'urine [40]. Chez les sujets de ce sous-groupe, les urines de 24 heures ont été collectées trois fois au cours d'une même semaine (j2, j4 et j7) (non publié). Les résultats présentés ici sont les moyennes des trois jours ;
- **l'étude D** : données issues de l'étude Dash-Na [35]. Cette étude multicentrique avait pour but d'évaluer l'influence combinée du niveau des apports sodés (50, 100 et 150 mmol par jour) et de deux régimes alimentaires différents (Dash versus contrôle) sur la pression artérielle chez des sujets normotendus (60 %) ou hypertendus (40 %), presque tous Caucasiens ou Afro-Américains (22 ans et plus). Nous avons pris en considération ici :
 - les valeurs obtenues à la fin de la période d'inclusion de deux semaines (*run-in*),
 - celles obtenues à la fin de chaque période d'un mois sous l'un des trois niveaux d'apport sodés administrés en ordre

aléatoire, dans les deux cas uniquement dans le groupe de sujets consommant le régime contrôle (les sujets sous régime Dash n'ont pas été considérés ici). Données fournies par le Dr Paul R. Conlin (Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, États-Unis) ;

- **l'étude E** : données obtenues chez des sujets sains dans le cadre d'explorations fonctionnelles concernant la sensibilité au sel de la pression artérielle [34,36]. Les données analysées ici concernent exclusivement un jour basal (en état stationnaire, sans intervention) chez des jeunes adultes caucasiens ou afro-américains (18–40 ans) ayant un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 18 et 39 kg/m² et une fonction rénale normale (clearance de la créatinine > 65 ml/min /1,73 m²). Données fournies par Myron H. Weinberger (Department of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, États-Unis) ;
- **les études F et T** : données obtenues :
 - chez 37 sujets sains (< 50 ans) consommant depuis au moins six mois un régime libre (étude F),
 - chez 33 sujets (22–66 ans) atteints d'IRC (étude T) [33]. Données fournies par le Dr Susie Q. Lew (Department of Medicine, Renal Division, George Washington University Medical Center, Washington D.C., États-Unis) ;
- **l'étude G** : données concernant six sujets sains (trois hommes et trois femmes, 31 ± 4 ans) ayant subi un test de concentration de l'urine [30,31]. Sans aucune intervention ni pré-traitement préalable, les sujets ont reçu une perfusion de 1-désamino-8-D-arginine vasopressine (dDAVP), agoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine (dose totale 0,3 µg/kg de poids par voie intraveineuse en 20 minutes). L'urine a été recueillie pendant une heure avant l'administration de dDAVP (période contrôle) et pendant les trois heures suivantes. Données fournies par le Dr Daniel G. Bichet (centre de recherche, hôpital du Sacré-Cœur, université de Montréal, Montréal, Canada) ;
- **l'étude R** : données concernant 65 patients (21–79 ans) diabétiques de type 1 ou 2 (certains modérément hypertendus), hospitalisés pendant 24 heures dans le cadre d'un examen de routine [38]. Le régime alimentaire était normal et les traitements habituels n'ont pas été interrompus. Les sujets dont l'excrétion de glucose excédait 90 mmol par 24 heures ont été exclus à cause de l'influence possible de la glycosurie sur la diurèse. Données fournies par le Pr. Bernard Bauduceau (service d'endocrinologie, hôpital Begin, Saint-Mandé, France) ;
- **l'étude S** : cette étude concerne 148 sujets (17–86 ans) ayant une fonction rénale normale ou diminuée de façon plus ou moins intense, sous régime alimentaire libre et dont les traitements habituels n'avaient pas été interrompus. Le but de l'étude initiale était de déterminer la réduction de la capacité de concentration urinaire et les taux d'AVP au cours de l'IRC [37]. Données fournies par le Pr Paul Jungers (département de néphrologie, hôpital Necker–Enfants-Malades, Paris, France).

La concentration de l'urine : évaluation directe ou indirecte

Le volume d'urine des 24 heures a été mesuré dans toutes les études (sauf l'étude G), mais U_{osm} n'était disponible que dans

les études A, B, G et S. Dans les autres études, le niveau de concentration de l'urine a été évalué de deux façons différentes :

- Quand U_{Na} , U_K et $U_{urée}$ étaient disponibles (études C, D et R), une valeur estimée de U_{osm} (= eU_{osm}) a été calculée grâce à la formule :

$$eU_{osm} = (U_{Na} + U_K) \times 2 + U_{urée}$$

Des corrélations hautement significatives ont été trouvées entre U_{osm} et eU_{osm} ($r = 0,95$ pour les hommes et $0,97$ pour les femmes) dans les études A et B (réunies car elles concernaient toutes les deux des sujets français d'âges similaires) et dans l'étude S ($r = 0,92$ et $r = 0,92$ respectivement) ($p < 0,001$ pour chaque corrélation). Les pentes des droites de régression sont 8 à 12 % plus faibles que l'unité (sans différence significative entre les sexes), ce qui indique que eU_{osm} sous-estime légèrement U_{osm} , probablement parce que la formule de calcul de eU_{osm} ne tient pas compte des solutés minoritaires.

- Dans les trois études restantes (E, F et T), $P_{créat}$ et $U_{créat}$ ont permis d'évaluer indirectement la tendance du rein à concentrer l'urine. La créatinine n'étant ni réabsorbée ni sécrétée de façon significative, le rapport $U_{créat}/P_{créat}$ augmente linéairement avec la réabsorption d'eau du filtrat. Ainsi, ce rapport peut constituer un bon indice de la concentration de l'urine (ICU). Dans les deux études dans lesquelles U_{osm} et ICU étaient disponibles, ICU était linéairement et positivement corrélé à U_{osm} ($r = 0,86$ et $0,89$ pour les hommes et les femmes sains de l'étude A et $r = 0,82$ et $0,82$ pour les hommes et femmes en IRC de l'étude S). Pour ces deux études, les équations des droites de régression ne diffèrent pas significativement entre les deux sexes. La sécrétion tubulaire de créatinine pourrait augmenter l'ICU et conduire à une surestimation de la tendance du rein à concentrer l'urine, mais cette sécrétion ne devient significative que lorsque le taux de $P_{créat}$ est élevé [41], comme dans l'IRC ou lors de perfusions de créatinine exogène (pratiquées dans d'anciennes études) [42,43]. Par ailleurs, un grand nombre d'investigations ont comporté à la fois des mesures de la clairance de la créatinine de 24 heures et de la filtration glomérulaire par un marqueur plus fiable et aucune n'a mentionné de discordance entre ces deux variables dans un sexe plus que dans l'autre [44–46].

Différence de concentration urinaire entre les sexes

L'âge et l'IMC des sujets des deux sexes étaient très proches dans chacune des études (Tableau 1). La consommation alimentaire est probablement plus élevée chez les hommes que chez les femmes car le rapport homme/femme (H/F) d'excrétion osmolaire de 24 heures est toujours supérieur à un. Dans toutes les études, qu'elles concernent des sujets sains ou des patients insuffisants rénaux ou diabétiques, U_{osm} , eU_{osm} ou ICU était plus élevé chez les hommes que chez les femmes de 15 à 39 % (significatif sauf dans les études où n était inférieur à 20 pour chaque sexe). Les rapports H/F

Tableau 1 Données générales et données urinaires de 24 heures chez les hommes (H) et les femmes (F) dans neuf études.

Étude	condition	n	Âge (années)		IMC (kg/m ²)		U _{osm} , eU _{osm} (mosm/kgH ₂ O) ou ICU		Volume d'urine (L/24 heures)		Excrétion osmolaire	
			H, F	H	F	H	F	H, F	H	F	H/F	H/F
Osmolalité urinaire (mesurée ou estimée)												
A Sain	24, 13	35 ± 2	33 ± 2	24 ± 1	22 ± 1	644 ± 35	508 ± 56	1,27 *	1,78 ± 0,11	2,07 ± 0,30	0,86	1,22
B Sain	15, 12	33 ± 2	38 ± 3	23 ± 1	21 ± 1	689 ± 47	551 ± 71	1,25	1,34 ± 0,13	1,39 ± 0,18	0,96	1,28
C Sain ^a	55, 62	59 ± 1	59 ± 1	25 ± 1	24 ± 1	578 ± 21	416 ± 16	1,39 ***	1,64 ± 0,07	1,86 ± 0,06	0,88 *	1,22
D Sain ^a	163, 215	48 ± 1	49 ± 1	29 ± 1	30 ± 1	597 ± 17	521 ± 15	1,15 ***	1,73 ± 0,06	1,47 ± 0,05	1,18 ***	1,39
R DM ^a	35, 30	58 ± 3	58 ± 2	29 ± 1	32 ± 1	507 ± 30	418 ± 26	1,21 *	1,87 ± 0,13	1,86 ± 0,10	1,00	1,17
S IRC	87, 61	62 ± 2	57 ± 2	25 ± 1	24 ± 1	435 ± 17	337 ± 16	1,29 ***	1,92 ± 0,08	2,18 ± 0,10	0,88 *	1,13
Indice de concentration urinaire												
E Sain	90, 51	24 ± 1	27 ± 1 *	25 ± 1	25 ± 1	149 ± 6	125 ± 6	1,19 **	1,45 ± 0,08	1,51 ± 0,09	0,96	1,13
F Sain	18, 19	30 ± 2	33 ± 2	24 ± 1	25 ± 1	145 ± 20	120 ± 14	1,21	1,33 ± 0,14	1,48 ± 0,18	0,90	1,15
T IRC	18, 15	45 ± 3	44 ± 3	28 ± 1	27 ± 2	32 ± 4	25 ± 4	1,30	2,56 ± 0,17	2,43 ± 0,16	1,05	1,37

Les valeurs sont les moyennes plus ou moins ESM. DM : sujets avec un diabète sucré ; IRC : sujets avec une insuffisance rénale chronique.

Le rapport hommes/femmes (H/F) pour chaque variable dans chaque étude a été calculé en utilisant les moyennes observées dans chaque sexe.

Dans toutes les études, les sujets avaient une alimentation libre (y compris pour la boisson).

Pour l'étude D, les données rapportées ici correspondent à la période d'inclusion.

Test de t de Student entre hommes et femmes : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

^a Dans les études C, D et R, U_{osm} n'a pas été mesurée. Une estimation de U_{osm} (eU_{osm}) a été calculée (voir texte).

obtenus avec ICU sont dans la même fourchette que ceux obtenus avec U_{osm} ou eU_{osm} (Tableau 1). Dans cinq études sur neuf, le volume d'urine des 24 heures était pratiquement similaire dans les deux sexes (différences de $\pm 5\%$) et dans les quatre autres études, il était 10–14 % plus faible chez les hommes. Dans une étude de la littérature qui a rapporté des valeurs de volume et de U_{osm} séparées chez des hommes et des femmes normotendus, on retrouve des différences similaires à celles observées ici : $U_{osm} = 678 \pm 39$ et 493 ± 34 mosm/kgH₂O chez 40 hommes et 40 femmes, respectivement, $p < 0,05$ (H/F = 1,38) et volume d'urine = $1,37 \pm 0,09$ et $1,54 \pm 0,09$ L par jour, respectivement, NS (H/F : 0,88) (Tableau 1 dans [47]). Il est intéressant de constater que la même différence entre les sexes existe chez les animaux. Les rapports mâle/femelle pour U_{osm} chez le rat et le chien varient entre 1,16 et 1,24 [15,16,48].

Il est intéressant de noter la grande variabilité interindividuelle de la concentration urinaire (Fig. 1) et du volume urinaire de 24 heures (0,5 à 5,4 L/24 heures pour l'ensemble des études), variabilité probablement liée à des variations parallèles de la soif, de la prise de boisson et de P_{AVP} [49]. Au cours des 24 heures, c'est la nuit que l'osmolalité urinaire est la plus élevée. Par ailleurs, l'osmolalité urinaire augmente après un repas riche en protéines [39]. Cependant, la différence d'osmolalité urinaire entre les sexes ne résulte pas d'un apport protéique plus élevé chez les hommes que chez les femmes, car nous avons constaté que la proportion de l'urée par rapport aux autres solutés dans l'urine ne diffère pas entre les sexes. Des différences d'apports sodés ne semblent pas non plus en cause. Dans l'étude D, des différences d'apport sodé d'une centaine de millimol par jour ne modifiaient ni l'osmolalité ni le volume urinaires (contrairement à ce qui est souvent supposé) et n'avaient pas non plus d'influence sur les différences d'osmolalité et de volume urinaires entre les deux sexes (Fig. 2). Une Anova à deux facteurs a révélé des différences significatives liées au sexe pour l'osmolalité et le volume urinaire (p inférieur à 0,002

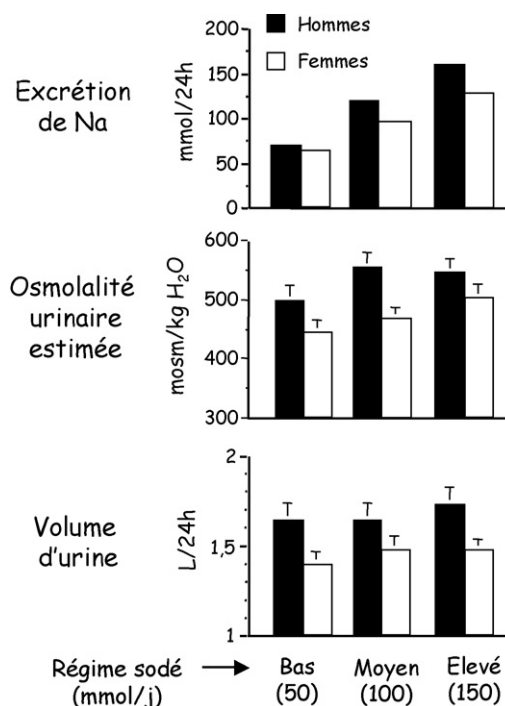


Figure 2 Excrétion de sodium, osmolalité et volume urinaires chez les sujets de l'étude D (Dash-Na) consommant le régime contrôle, mais avec trois niveaux d'apports sodés différents (apports théoriques 50, 100 et 150 mmol par jour). Moyennes plus ou moins ESM de 88 hommes (colonnes foncées) et 103 femmes (colonnes claires). Pour les excrétions sodées, les ESM sont trop petits pour être visibles sur le graphique. Adapté avec autorisation de [13].

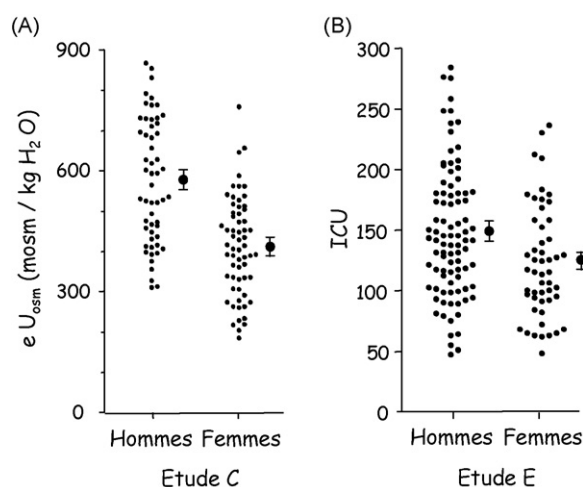


Figure 1 Valeurs individuelles et moyennes plus ou moins ESM de l'osmolalité urinaire estimée (eU_{osm}) ou de l'indice de concentration urinaire (ICU) chez les hommes et les femmes des études C et E. Notez la grande dispersion des valeurs individuelles. Reproduit et traduit avec autorisation de [14].

chacun), mais aucune influence de l'apport en sel lui-même ni aucune interaction sexe-sodium.

La capacité de concentrer l'urine décline avec l'âge. La régression linéaire de U_{osm} en fonction de l'âge chez les sujets de l'étude D montre une baisse d'environ 50 mosm/kgH₂O par tranche de dix ans ($p < 0,0003$), avec toujours une différence significative entre hommes et femmes quel que soit l'âge ($p = 0,005$) (Fig. 3A). Les sujets insuffisants rénaux ou diabétiques présentent une différence d'osmolalité urinaire selon le sexe similaire à celle des sujets sains (Tableau 1). La Fig. 3B illustre la diminution d'osmolalité urinaire en fonction de la classe d'IRC pour les sujets de l'étude S. Une Anova à deux facteurs a révélé des différences pour le sexe et pour la classe d'IRC ($p < 0,0001$ pour chacun) avec une interaction significative ($p = 0,001$). L'osmolalité urinaire diminue avec la réduction du débit de filtration glomérulaire de manière progressive chez les hommes et plus brutalement chez les femmes. Dans les stades avancés de l'IRC, le rein ne peut plus concentrer l'urine et U_{osm} est donc très proche de l'iso-osmolalité mais les valeurs des femmes restent légèrement inférieures à celles des hommes. Dans la même étude, un échantillon des urines du matin était disponible. Les valeurs de U_{osm} des urines du matin étaient 50 à 100 mosm/kgH₂O plus élevées que celles de la moyenne des 24 heures, même pour les stades d'IRC III et IV. Cela prouve que l'activité de concentration du rein augmente toujours la nuit, même à des stades relativement avancés d'IRC.

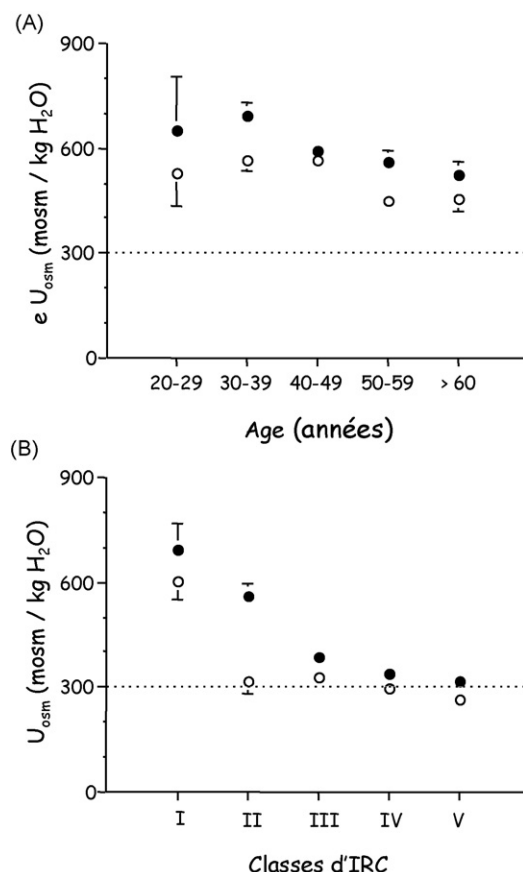


Figure 3 (A) Osmolalité urinaire chez les hommes et les femmes de différentes catégories d'âge de l'étude D durant la période de *run-in*. (B) Évolution de l'osmolalité urinaire chez les hommes et les femmes de l'étude S au cours des différents stades d'IRC (I à V). Moyennes plus ou moins ESM pour les hommes (points noirs) et les femmes (points blancs). La ligne pointillée représente l'iso-osmolalité au plasma. Les ESM relativement grandes dans le groupe le plus jeune et le premier groupe de sujets en IRC s'expliquent probablement par les petits effectifs dans chaque sexe pour ces groupes. Quand les ESM ne sont pas visibles, c'est qu'elles sont plus petites que les symboles. Comparaison par Anova à deux facteurs (sexe et âge, ou sexe et IRC). Les différences selon le sexe sont significatives dans les deux cas. Reproduit et traduit avec autorisation de [13].

Cette étude ne permet pas de définir les causes de la différence de concentration urinaire entre les sexes. Toutefois, cette différence ne semble pas liée à une action directe des hormones sexuelles pour les raisons suivantes :

- avant la puberté, les garçons présentent déjà une osmolalité urinaire plus élevée que les filles, alors que leur volume urinaire est similaire et la concentration de l'urine dans chaque sexe ne varie pas avec l'âge entre quatre à 15 ans [50] ;
- la différence d'osmolalité urinaire entre hommes et femmes reste significative après l'âge de la ménopause dans les études D (Fig. 3A) et C (où tous les sujets ont plus de 50 ans) et persiste chez les sujets de 75 ans et plus en bonne santé (465 ± 179 mosm/kgH₂O chez les hommes et 325 ± 74 chez les femmes, $p = 0,01$) [51] ;

- chez le rat, l'osmolalité urinaire reste inchangée chez les mâles comme chez les femelles cinq semaines après une gonadectomie [15].

On constate donc que les hommes excrètent une charge osmolaire plus importante que les femmes en augmentant la concentration de l'urine plutôt que son volume. Cela suggère que leur axe soif/vasopressine a un seuil plus élevé que celui des femmes et qu'ils boivent proportionnellement moins, mais à notre connaissance il n'existe pas d'informations à ce sujet dans la littérature. Une étude chez le rat montre que les femelles boivent plus que les mâles [52]. Plusieurs études [17–19] rapportent que les hommes ont des valeurs d'AVP urinaire plus élevées que celles des femmes, différence également observée chez le rat [17]. Chez le rat comme chez l'homme, la sécrétion de vasopressine semble être plus sensible aux stimuli osmotiques dans le sexe masculin que dans le sexe féminin [53,54].

Cependant, des taux d'AVP plus élevés ne suffisent pas à expliquer cette différence de concentration urinaire entre sexes. Certaines études montrent une nette différence d'osmolalité urinaire entre hommes et femmes alors que les taux de vasopressine sont pratiquement identiques [47,51]. Par ailleurs, l'étude G montre que cette différence d'osmolalité urinaire n'est pas abolie durant la stimulation maximale du mécanisme de concentration de l'urine, au moins à court terme. Chez les six sujets sains (trois dans chaque sexe) de cette étude qui ont reçu une dose élevée de dDAVP, l'osmolalité urinaire est passée de 835 plus ou moins 150 mosm/kgH₂O à 955 plus ou moins 10 chez les hommes et de 540 plus ou moins 140 à 775 plus ou moins 20 chez les femmes, la différence persistant donc après dDAVP. Cette observation suggère que la différence de concentration urinaire entre les sexes résulte de phénomènes de régulation survenant en aval de l'ADH, sans doute dans le rein lui-même. Des études chez le rat suggèrent que les effets de la vasopressine n'ont pas la même intensité dans les deux sexes [55]. La réponse antidiurétique à une même dose d'hormone exogène est plus forte chez le mâle que chez la femelle [56,57]. In vitro, des cellules de canal collecteur papillaire de rats mâles présentent plus de récepteurs V2 et une plus forte accumulation d'AMPc vasopressine-dépendante que celles de rats femelles [56].

Les prostaglandines et le débit sanguin médullaire sont connus pour interférer avec l'effet de l'ADH et la capacité à concentrer l'urine [58–60], si bien que des différences de production des prostaglandines [61–63] et du débit sanguin médullaire [15] entre les sexes pourraient aussi jouer un rôle dans la différence de concentration de l'urine.

Différence de concentration urinaire entre Caucasiens et Afro-Américains

Les études D et E comportaient des sujets caucasiens et des sujets noirs américains (d'origine africaine). Une étude de Cowley et al. [47] a également rapporté des valeurs d'osmolalité et de volume urinaires chez des sujets blancs et noirs américains, mais sans commenter les différences observées. Les résultats de ces trois études sont présentés dans le Tableau 2. On constate que l'osmolalité urinaire est plus élevée et le volume urinaire plus faible chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens. Des différences similaires

Tableau 2 Concentration et volume urinaire chez les sujets caucasiens et les sujets afro-américains.

	<i>n</i>	<i>U_{osm}</i> , <i>eU_{osm}</i> (mosm/kgH ₂ O)		Débit urinaire (L/24 heures)	
	H, F	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Étude D [35]^a					
Cauc.	88, 62	571 ± 23	460 ± 25	1,83 ± 0,09	1,75 ± 0,10
AA	65, 145	645 ± 26	543 ± 18	1,57 ± 0,09	1,37 ± 0,06
Diff. AA-Cauc.		+74	+83	-0,26	-0,38
Test de <i>t</i>		<i>p</i> = 0,036	<i>p</i> = 0,010	<i>p</i> = 0,035	<i>p</i> = 0,001
Étude E [14]^b					
Cauc.	64, 36	544 ± 23	421 ± 23	1,55 ± 0,11	1,58 ± 0,11
AA	26, 15	693 ± 49	574 ± 53	1,20 ± 0,09	1,34 ± 0,14
Diff. AA-Cauc		+149	+153	-0,35	-0,24
Test de <i>t</i>		<i>p</i> = 0,015	<i>p</i> = 0,027		
Étude Cowley [47]					
Cauc.	12, 9	503 ± 40	426 ± 87	1,77 ± 0,23	1,70 ± 0,21
AA	12, 9	709 ± 64	605 ± 51	1,16 ± 0,07	1,16 ± 0,14
Diff. AA-Cauc		+203	+179	-0,61	-0,54
Test de <i>t</i>		<i>p</i> < 0,02		<i>p</i> < 0,02	<i>p</i> < 0,05

Moyennes plus ou moins ESM ; Cauc. : sujets caucasiens ; AA : sujets afro-américains ; Diff : différence.

Étude D : sujets normotendus et hypertendus, âge supérieur à 22 ans. Étude E : sujets normotendus, âge 18–40 ans. Étude Cowley : sujets normotendus, âge 18–75 ans.

^a Pour l'étude D, les résultats concernant les deux groupes ethniques séparés n'ont pas été publiés dans l'étude originale. Ils ont été obtenus par une nouvelle analyse des données initiales.

^b Pour l'étude E, les valeurs d'*U_{osm}* indiquées ici ont été déduites des valeurs de *U_{créat}*/*P_{créat}* (ICU) (voir texte).

entre sujets blancs et noirs avaient également été trouvées chez des jeunes adolescents américains [64], mais à notre connaissance il n'existe pas de données concernant les populations noires des pays africains. On retrouve des différences d'osmolalité urinaire entre hommes et femmes de la même ampleur dans les deux groupes ethniques (Tableau 2) [14] et, comme dans les sept autres études (Tableau 1), les volumes urinaires sont similaires dans les deux sexes, quelle que soit l'origine ethnique.

Pour une même charge osmolaire quotidienne, les Afro-Américains excrètent une urine plus concentrée et sous un volume plus faible que les Caucasiens. La différence de diurèse moyenne entre ces deux groupes ethniques varie entre 250 et 600 ml par jour selon les études et est comparable dans les deux sexes. L'osmolalité urinaire des Afro-Américains excède celle des Caucasiens d'environ 75 à 200 mosm/kgH₂O. Dans l'étude E, la concentration urinaire du sodium, une grandeur indépendante de celle de la créatinine (qui avait servi à estimer *U_{osm}*) était aussi significativement plus élevée chez les sujets blancs que chez les noirs (*p* < 0,001), bien que la natrémie et l'excrétion sodée des 24 heures soient équivalentes dans les deux groupes [14]. Dans l'étude Intersalt [65] destinée à évaluer les relations entre la pression artérielle et les apports sodés dans 52 centres différents répartis dans le monde entier, les résultats de deux des centres américains ont été présentés séparément pour les deux groupes ethniques. Le volume urinaire était plus faible chez les Noirs que chez les Blancs (0,73 versus 1,14 L/d à Goodman et 1,03 versus 1,44 à Jackson) [65] et la concentration du sodium (recalculée à partir de l'excrétion des 24 heures) était plus élevée (131 mmol/L versus 110, and 133 versus 93 dans ces deux villes).

Cette meilleure « économie » d'eau observée chez les Afro-Américains est peut-être due à une action antidiurétique

plus intense permise par des taux d'AVP plus élevés car quelques études, portant malheureusement sur de petits effectifs, ont rapporté des taux plasmatiques ou une excrétion urinaire d'AVP plus élevés chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens [18–20]. Il est possible que les Afro-Américains aient aussi une soif moins intense puisqu'ils excrètent des volumes d'urine plus faibles. Des différences dans la sensibilité de l'osmostat (des neurones de l'hypothalamus qui régulent la sécrétion d'AVP et la sensation de soif en fonction de stimuli osmotiques) ont pu représenter un facteur favorable au cours de l'évolution en apportant une meilleure capacité à économiser l'eau, compte tenu du climat africain et — peut-être également — des conditions de vie difficiles liées à l'esclavage. Il est possible qu'un système « AVP/soif » plus actif contrebalance le système rénine-angiotensine faiblement actif qu'on observe chez les Afro-Américains [14].

Concentration urinaire et susceptibilité à certaines pathologies

Le fait que les hommes concentrent l'urine plus que les femmes et les Afro-Américains plus que les Caucasiens pourrait jouer un rôle dans leur plus grande susceptibilité à certaines pathologies telles que la lithiase urinaire, l'IRC, la néphropathie diabétique ou certaines formes d'hypertension.

Lithiase

La lithiase urinaire est deux à trois fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes [66–68], mais personne, à notre connaissance, n'a évoqué l'idée qu'une différence de concentration urinaire pourrait contribuer à cette différence

de susceptibilité. Une osmolalité plus élevée favorise la supersaturation de composés peu solubles qui est responsable de leur cristallisation [1]. Dans l'étude C, près de la moitié des hommes avaient une osmolalité urinaire supérieure à 600 mosm/kgH₂O contre seulement 5 % des femmes (Fig. 1A), ce qui suggère bien un risque plus important chez les hommes. Même si la concentration des solutés lithogènes n'atteint pas le seuil de supersaturation sur l'ensemble des urines de 24 heures, elle peut dépasser ce seuil sur des périodes plus courtes. Or on sait que la concentration urinaire s'élève notamment la nuit, ou après un repas riche en protéines, ou durant un exercice physique intense, en particulier l'été, saison durant laquelle les hommes présentent une forte diminution du volume urinaire [2].

Plusieurs travaux ont montré que la lithiase rénale était moins fréquente chez les Afro-Américains et les populations noires vivant en Afrique que chez les Caucasiens [69–71]. Cette observation peut surprendre puisque les résultats présentés ci-dessus indiquent que les sujets noirs concentrent l'urine plus que les Blancs. Dans une étude réalisée au Niger [70], mais pas dans une étude américaine [71], la lithiase reste cependant plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Le moindre risque lithiasique des populations noires peut au moins en partie être attribué à une consommation de calcium nettement plus faible. On peut aussi supposer que l'évolution a permis de développer simultanément des facteurs inhibiteurs de la lithiase plus efficaces en parallèle avec une meilleure capacité à concentrer l'urine.

Insuffisance rénale chronique

L'ADH et/ou l'augmentation de concentration urinaire qui résulte de son action influencent plusieurs aspects de la fonction rénale. Chez le rat normal, une stimulation de l'activité de concentration de l'urine par administration aiguë ou chronique de dDAVP augmente le taux de filtration glomérulaire [72,73]. En outre, une perfusion chronique de dDAVP entraîne une hypertrophie du rein qui a les mêmes caractéristiques que celle induite par un régime riche en protéines [74] et qui résulte probablement en partie des mêmes mécanismes [75,76]. Chez des rats en IRC, des effets néfastes ont été observés en réponse à une stimulation chronique des récepteurs V2 [22] tandis que l'inhibition de leurs effets a induit des conséquences bénéfiques sur la protéinurie, la glomérulosclérose et les atteintes tubulo-interstitielles [21,77]. En raison de cette différence d'osmolalité urinaire entre les sexes et selon l'origine ethnique, ces effets sont sans doute plus prononcés chez les hommes que chez les femmes et chez les sujets afro-américains que chez les Caucasiens. L'action antidiurétique de l'AVP s'exerce probablement de façon additive à celle du système rénine-angiotensine [3,4,6,78,79] quand l'intensité des deux systèmes est augmentée simultanément en réponse à leurs stimuli respectifs.

En apparent désaccord avec ce qui est évoqué ci-dessus, une récente réanalyse des données de l'étude américaine *Modification of diet in renal disease* (MDRD) a conclu que l'insuffisance rénale progressait plus vite chez les sujets qui avaient au départ un volume urinaire plus important [40]. Les auteurs en déduisent qu'un volume urinaire élevé et une osmolalité basse sont des facteurs favorisant une progression plus rapide de l'IRC. Mais, une telle association ne peut

permettre de conclure à un lien de cause à effet, car elle pourrait être due à un facteur non considéré dans l'étude. À cet égard, il est important de souligner que la moitié des patients présentaient des urines hypo-osmotiques au plasma. Nous avons observé dans nos travaux qu'il était favorable de réduire l'activité de concentration urinaire mais non d'induire la production d'urines diluées [21,22,76]. Dans l'étude MDRD, la moitié des patients qui avaient des volumes urinaires supérieurs à deux litres par jour étaient traités par des diurétiques. Or il est connu que les diurétiques augmentent la sécrétion d'AVP [80,81]. On peut donc supposer que des taux d'AVP élevés ont pu contribuer aux effets néfastes observés, même si l'AVP ne pouvait permettre au rein de concentrer l'urine en présence de diurétiques. Ces derniers stimulent également l'activité du système rénine-angiotensine, ce qui peut aussi avoir contribué à la progression plus rapide de l'IRC chez les sujets dont le volume urinaire était augmenté par les diurétiques. Donc, la progression plus rapide observée chez ces patients n'est sans doute pas due à la forte diurèse elle-même, comme le proposent les auteurs de l'étude [40] mais à des effets secondaires liés à la prise de diurétiques.

Le cas de la polykystose rénale mérite une mention particulière. Cette pathologie présente une plus grande prévalence masculine dans les modèles animaux comme chez l'homme [82,83]. La polykystose progresse également plus rapidement chez les sujets noirs que chez les sujets blancs [83]. L'implication des effets V2 de l'AVP dans la polykystose a récemment été démontrée dans des modèles animaux. L'antagonisme sélectif des effets V2 a permis de limiter le développement de la maladie kystique ou de la faire régresser dans plusieurs modèles [84–86] et des essais cliniques sont actuellement envisagés [87]. Le mécanisme de cet effet bénéfique des aquarétiques serait lié à la réduction de la production d'AMP cyclique, ce médiateur favorisant le développement des kystes. Les effets néfastes de l'ADH étant particulièrement marqués dans cette pathologie, une activité de concentration urinaire plus intense pourrait être la cause de la progression plus rapide chez certaines catégories de patients. Malgré les résultats intéressants des études animales, les données cliniques ne permettent pas, à notre connaissance, de dire si les taux d'AVP et/ou la réabsorption d'eau libre étaient plus élevés chez les patients chez lesquels la progression de la maladie est la plus rapide.

Néphropathie diabétique

Bien que cet effet soit peu connu, l'ADH et ses conséquences sur la concentration urinaire ont un effet significatif sur l'excrétion urinaire d'albumine. Or l'élévation de cette excrétion est un signe précoce de la néphropathie diabétique. Par ailleurs, les sujets afro-américains présentent une plus grande prévalence de cette néphropathie [10,11]. Chez le rat normal, l'administration aiguë ou chronique de dDAVP entraîne une augmentation significative de l'excrétion urinaire basale d'albumine (Fig. 4A) [24,79] qui semble en partie médiée par le système rénine-angiotensine car cette augmentation est atténuée par un traitement préalable par le losartan [79]. Chez l'homme, l'administration aiguë de dDAVP entraîne aussi une élévation de l'excrétion urinaire d'albumine (Fig. 4B), même chez les sujets atteints de diabète insipide d'origine centrale ou dû à des mutations

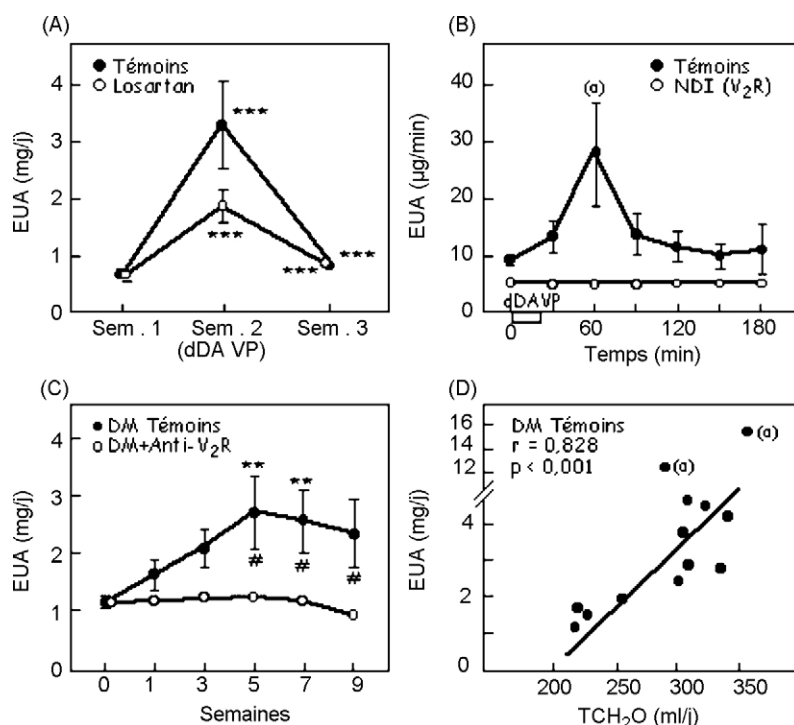


Figure 4 Effets de l'agonisme ou de l'antagonisme V2 sur l'excrétion urinaire d'albumine. (A) Effet de l'administration chronique de dDAVP (semaine 2) (perfusée par minipompes Alzet implantées dans la cavité péritonéale) sur l'excrétion urinaire d'albumine chez des rats normaux (points noirs, $n = 7$) et des rats préalablement traités par un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (losartan) (points blancs, $n = 8$). Anova avec mesures répétées suivie du test post hoc de Fisher : comparaison entre périodes, *** $p < 0,001$ par rapport à la semaine précédente ; comparaison entre les deux groupes, NS. Reproduit et traduit avec autorisation de [79]. (B) Effet d'une perfusion intraveineuse de dDAVP (pendant 20 minutes) sur l'excrétion urinaire d'albumine chez des sujets sains (points noirs, $n = 6$) et des sujets atteints de diabète insipide héréditaire dû à des mutations des récepteurs V2 (points blancs, $n = 7$). Reproduit et traduit avec autorisation de [79]. (C) Effets de l'administration chronique d'un antagoniste des récepteurs V2 (par voie orale, mélangé à la nourriture) sur l'excrétion urinaire d'albumine chez des rats rendus diabétiques (diabète sucré) par administration de streptozotocine (points blancs, $n = 14$). Des rats diabétiques témoins (points noirs, $n = 13$) étudiés en parallèle n'ont pas reçu l'antagoniste. Anova avec mesures répétées suivie du test post hoc de Fisher : différences par rapport à la semaine basale, ** $p < 0,01$; différence entre les deux groupes, # $p < 0,05$. Reproduit et traduit avec autorisation de [88]. (D) Relation entre l'excrétion urinaire d'albumine et la réabsorption d'eau libre (TCH_2O) chez les 13 rats diabétiques témoins (sans antagoniste). La droite de régression et le coefficient de corrélation sont indiqués. (a) Deux rats ayant des valeurs très élevées n'ont pas été inclus dans la régression linéaire. Reproduit et traduit avec autorisation de [88].

de l'aquaporine 2, mais pas chez les sujets porteurs de mutations du récepteur V2 [79]. L'activation des récepteurs V2 participe aussi à l'augmentation de l'albuminurie observée dans des modèles expérimentaux de diabète sucré et d'hypertension sensible au sel [23,24,79,88]. De façon spectaculaire, l'administration d'un antagoniste non-peptidique sélectif des récepteurs V2, le satavaptan (SR121463) a totalement prévenu l'augmentation d'albuminurie observée sur plusieurs semaines chez le rat rendu diabétique par la streptozotocine (Fig. 4C) [88]. De plus, chez les rats diabétiques ne recevant pas l'antagoniste, l'albuminurie était positivement corrélée à la réabsorption d'eau libre ($r = 0,828$; $p < 0,001$), ce qui suggère un lien entre ce marqueur précoce de la néphropathie diabétique et l'activité rénale de concentration urinaire (Fig. 4D) [88].

Hypertension

L'ADH pourrait avoir d'autres effets néfastes potentiels du fait de la stimulation directe qu'elle exerce sur la réab-

sorption du sodium dans le canal collecteur, médiée par l'activation du canal sodium épithélial, ENaC [89,90]. Cet effet est vraisemblablement responsable de la capacité limitée de sujets sains à excréter le sodium lorsque leur diurèse est faible [30,91]. Cet effet antinatriurétique n'est détectable qu'à partir d'un certain seuil de l'ordre de 500 à 600 mosm/kgH₂O [30,92,93] et devrait donc affecter les hommes plus que les femmes et les sujets afro-américains plus que les caucasiens. Il est intéressant de constater qu'après une injection de NaCl hypertonique (3 %), l'excrétion du sodium augmente moins chez les hommes que chez les femmes et qu'une élévation de pression systolique et de pression pulsée survient chez les hommes mais pas chez les femmes [54]. Cela suggère un décalage de la courbe pression-natriurèse en réponse à une augmentation du volume des fluides extracellulaires [54]. Ces observations suggèrent que l'AVP pourrait jouer un rôle dans l'hypertension sensible au sel par le biais de ses effets sur les récepteurs V2 rénaux, comme il a été observé chez le rat [24].

L'association souvent soulignée entre lithiase rénale et hypertension [94,95] est un argument en faveur d'un rôle commun de la concentration urinaire dans ces deux pathologies. Également en accord avec cette hypothèse, une étude rétrospective récente, portant sur des sujets jeunes normotendus, a montré une association négative de la pression pulsée avec le débit urinaire et une association positive avec la concentration de l'urine chez les hommes mais pas chez les femmes (Fig. 5) [14]. Les pentes des droites de régression étaient comparables chez les hommes afro-américains et caucasiens, mais avec des valeurs plus élevées de 5 mmHg chez les premiers. On sait que la réduction ou la perte de la chute nocturne de pression artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire. Or dans deux populations particulières (sujets diabétiques et sujets d'origine africaine à forte prévalence d'hypertension), des associations négatives ont été observées entre la baisse nocturne de pression artérielle et un débit urinaire ou une excrétion sodée particulièrement faibles pendant la période diurne [38,96]. On constate une réduction du *dipping* nocturne chez les individus présentant une plus forte tendance à concentrer l'urine.

Il est probable que la capacité à conserver l'eau a joué un rôle plus important dans l'évolution que la capacité à bien excréter le sodium, ce qui peut expliquer que, chez les sujets afro-américains et peut-être chez les sujets génétiquement adaptés à vivre dans des pays chauds, une meilleure capacité à conserver l'eau aille de pair avec une moindre capacité à excréter le sodium. Cette hypothèse est compatible avec

l'association récemment rapportée entre le niveau de pression artérielle et des polymorphismes à simple nucléotide concernant des gènes liés à l'adaptation à la chaleur étudiés dans 53 populations vivant sous différents climats [97]. Par ailleurs, les observations faites chez les sujets afro-américains suggèrent un équilibre entre les systèmes AVP/soif et le système rénine-angiotensine—aldostérone, l'un prenant une importance plus grande quand l'autre est moins actif [14]. Également en faveur de cette hypothèse, on peut noter que, dans un groupe de 534 individus d'âge moyen, une association significative a été trouvée entre la pression artérielle et les taux d'AVP chez les sujets qui avaient une rénine basse [98].

Dans leur ensemble, les observations rapportées dans cette revue suggèrent que des différences entre hommes et femmes ou entre groupes ethniques concernant la sécrétion d'AVP ou des facteurs impliqués dans le mécanisme de concentration urinaire pourraient jouer un rôle dans la plus ou moins grande susceptibilité aux maladies rénales et à l'hypertension artérielle. Dans ce contexte, il est intéressant de souligner que la nicotine augmente la sécrétion d'AVP [99–101]. Les effets néfastes du tabac dans ces pathologies [102] pourraient donc être dus, au moins en partie, à une augmentation de la tendance à concentrer l'urine. À notre connaissance, il n'existe pas de données comparatives sur la concentration ou le volume des urines chez les fumeurs et les non-fumeurs.

Les facteurs liés à l'intensité de la concentration urinaire devraient être pris en considération de façon plus

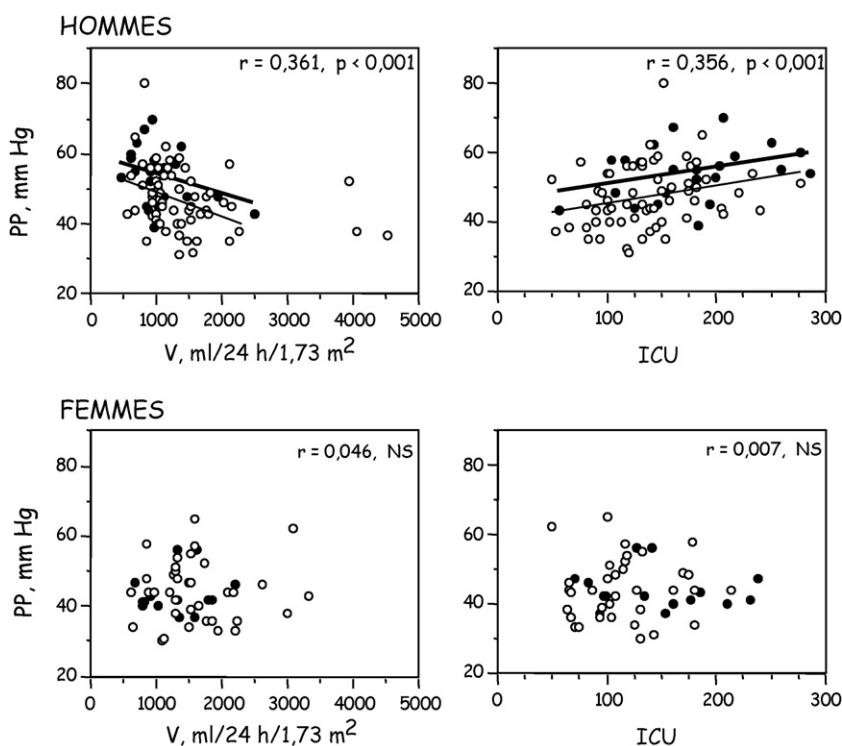


Figure 5 Relations entre la pression pulsée et le volume urinaire des 24 heures (à gauche) ou l'index de concentration de l'urine (à droite) chez des sujets caucasiens (points blancs) ou afro-américains (points noirs). Les hommes et les femmes sont représentés séparément. Pour les hommes, les droites de régression sont indiquées pour chaque groupe ethnique (ligne fine pour les Caucasiens et ligne plus épaisse pour les Afro-Américains) mais les coefficients de corrélations ont été calculés pour les sujets des deux groupes ensemble. Trois sujets caucasiens ayant des débits urinaires très élevés ont été exclus des régressions et corrélations. Reproduit et traduit avec autorisation de [14].

systématique dans les études épidémiologiques. Les études expérimentales chez le rat prouvent clairement l'implication des effets V2 de l'AVP dans différentes pathologies, même si les mécanismes de ces effets ne sont encore que partiellement élucidés. En bon accord avec ces résultats, les associations trouvées chez l'homme entre une prévalence plus forte de ces pathologies et un débit urinaire plus faible ou une plus forte concentration de l'urine permettent de penser que les aquarétiques, à des doses modestes réduisant de 20 à 30 % seulement la concentration de l'urine pourraient constituer un nouvel outil thérapeutique pour la prévention ou le traitement de diverses pathologies rénales et vasculaires, en plus du rôle déjà bien démontré que ces molécules peuvent avoir dans les hyponatrémies [28,29].

Nous espérons que cette revue stimulera un regain d'intérêt pour l'évaluation de la concentration urinaire et des taux d'AVP dans les études épidémiologiques et les essais cliniques concernant le domaine de la néphrologie et de l'hypertension. Le développement et la prochaine mise sur le marché probable de plusieurs aquarétiques permettront sans doute de mieux analyser, dans les années à venir, les conséquences, éventuellement néfastes, de l'activité de concentration du rein et de confirmer si elle est effectivement en cause dans les différences de susceptibilité à certaines pathologies observées entre les sexes et les groupes ethniques.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le Dr Michel Daudon (hôpital Necker, Paris) pour des discussions scientifiques utiles à la rédaction de cet article. Ils désirent aussi remercier tous les collègues français et étrangers qui leur ont fourni les données utilisées dans ces analyses.

Julie Perucca a bénéficié d'une allocation de recherche de la Société de néphrologie en 2006–2007.

Références

- [1] Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, Lacour B, Jungers P. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int* 2005;67:1934–43.
- [2] Parks JH, Barsky R, Coe FL. Gender differences in seasonal variation of urine stone risk factors. *J Urol* 2003;170:384–8.
- [3] Zeier M, Gafter U, Ritz E. Renal function and renal disease in males or females – vive la petite différence. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2195–8.
- [4] Sandberg K, Ji H. Sex and the renin angiotensin system: implications for gender differences in the progression of kidney disease. *Adv Ren Replace Ther* 2003;10:15–23.
- [5] Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:319–29.
- [6] Reyes D, Lew SQ, Kimmel PL. Gender differences in hypertension and kidney disease. *Med Clin North Am* 2005;89:613–30.
- [7] Remuzzi A, Puntorieri S, Mazzoleni A, Remuzzi G. Sex related differences in glomerular ultrafiltration and proteinuria in Munich-Wistar rats. *Kidney Int* 1988;34:481–6.
- [8] Baylis C. Age-dependent glomerular damage in the rat. Dissociation between glomerular injury and both glomerular hypertension and hypertrophy. Male gender as a primary risk factor. *J Clin Invest* 1994;94:1823–9.
- [9] Stringer KD, Komers R, Osman SA, Oyama TT, Lindsley JN, Anderson S. Gender hormones and the progression of experimental polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:1729–39.
- [10] Gaskin R. Diet, diabetes, hypertension and blacks. *Ethn Dis* 1999;9:272–7.
- [11] Freedman BI. Susceptibility genes for hypertension and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S192–4.
- [12] Li S, McAlpine DD, Liu J, Collins AJ. Differences between blacks and whites in the incidence of end-stage renal disease and associated risk factors. *Adv Ren Replace Ther* 2004;11:5–13.
- [13] Perucca J, Bouby N, Valeix P, Bankir L. Sex difference in urine concentration across differing ages, sodium intake, and level of kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R700–5.
- [14] Bankir L, Perucca J, Weinberger MH. Ethnic differences in urine concentration: possible relationship to blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:304–12.
- [15] Eloy L, Grunfeld JP, Bayle F, Ramos-Fremdo B, Trinh-Trang-Tan MM. Papillary plasma flow in rats. II. Hormonal control. *Pflügers Arch* 1983;398:253–8.
- [16] Oudar O, Elger M, Bankir L, Ganten D, Ganten U, Kriz W. Differences in rat kidney morphology between males, females and testosterone-treated females. *Ren Physiol Biochem* 1991;14:92–102.
- [17] Share L, Crofton JT, Ouchi Y. Vasopressin: sexual dimorphism in secretion, cardiovascular actions and hypertension. *Am J Med Sci* 1988;295:314–9.
- [18] Crofton JT, Dustan H, Share L, Brooks DP. Vasopressin secretion in normotensive black and white men and women on normal and low sodium diets. *J Endocrinol* 1986;108:191–9.
- [19] Bakris G, Bursztyn M, Gavras I, Bresnahan M, Gavras H. Role of vasopressin in essential hypertension: racial differences. *J Hypertens* 1997;15:545–50.
- [20] Bursztyn M, Bresnahan M, Gavras I, Gavras H. Pressor hormones in elderly hypertensive persons. Racial differences. *Hypertension* 1990;15:188–92.
- [21] Bouby N, Bachmann S, Bichet D, Bankir L. Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat. *Am J Physiol* 1990;258:F973–9.
- [22] Bouby N, Hassler C, Bankir L. Contribution of vasopressin to progression of chronic renal failure: study in Brattleboro rats. *Life Sci* 1999;65:991–1004.
- [23] Bardoux P, Martin H, Ahloulay M, Schmitt F, Bouby N, Trinh-Trang-Tan MM, Bankir L. Vasopressin contributes to hyperfiltration, albuminuria, and renal hypertrophy in *Diabetes mellitus*: study in vasopressin-deficient Brattleboro rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:10397–402.
- [24] Fernandes S, Bruneval P, Hagege A, Heudes D, Ghostine S, Bouby N. Chronic V2 vasopressin receptor stimulation increases basal blood pressure and exacerbates deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Endocrinology* 2002;143:2759–66.
- [25] Serradeil-Le-Gal C, Lacour C, Valette G, Garcia G, Foulon L, Galindo G, et al. Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective orally active vasopressin V2 receptor antagonist. *J Clin Invest* 1996;98:2729–38.
- [26] Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, Hirano T, Onogawa T, Yamashita T, et al. OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aqueatic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287:860–7.
- [27] Serradeil-Le Gal C. An overview of SR121463, a selective non-peptide vasopressin V(2) receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 2001;19:201–14.
- [28] Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006;69:2124–30.
- [29] Lemmens-Gruber R, Kamyar M. Vasopressin antagonists. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:1766–79.

- [30] Bankir L, Fernandes S, Bardoux P, Bouby N, Bichet DG. Vasopressin-V2 receptor stimulant reduces sodium excretion in healthy humans. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1920–8.
- [31] Bichet DG, Razi M, Lonergan M, Arthus MF, Papukna V, Kortas C, et al. Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino[8-D-arginine] vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1988;318:881–7.
- [32] Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335–42.
- [33] Lew SQ, Bosch JP. Effect of diet on creatinine clearance and excretion in young and elderly healthy subjects and in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:856–65.
- [34] Luft FC, Grim CE, Fineberg N, Weinberger MC. Effects of volume expansion and contraction in normotensive whites, blacks, and subjects of different ages. *Circulation* 1979;59:643–50.
- [35] Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
- [36] Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986;8:1127–34.
- [37] Bankir L, Bouby N, Ardaillou R, Bichet DG, Dussaule JC, Jungers P. Progressive increase in plasma vasopressin (AVP) and decrease in urine concentrating ability in chronic renal failure (CRF): influence of primary disease (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1992;3:733.
- [38] Bankir L, Bardoux P, Mayaudon H, Dupuy O, Bauduceau B. Too low urinary flow rate during the day: new factor possibly involved in hypertension and in the lack of nocturnal dipping (in French). *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002;95:751–4.
- [39] Hadj-Aissa A, Bankir L, Frayssé M, Bichet DG, Laville M, Zech P, et al. Influence of the level of hydration on the renal response to a protein meal. *Kidney Int* 1992;42:1207–16.
- [40] Hebert LA, Greene T, Levey A, Falkenhain ME, Klahr S. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:962–71.
- [41] Namnum P, Insogna K, Baggish D, Hayslett JP. Evidence for bidirectional net movement of creatinine in the rat kidney. *Am J Physiol* 1983;244:F719–23.
- [42] O'Connell JMB, Romeo JA, Mudge GH. Renal tubular secretion of creatinine in the dog. *Am J Physiol* 1962;203:985–90.
- [43] Harvey AM, Malvin RL. Comparison of creatinine and inulin clearances in male and female rats. *Am J Physiol* 1965;209:849–52.
- [44] Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024–31.
- [45] Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247–54.
- [46] Rule AD, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Bae KT, et al. Comparison of methods for determining renal function decline in early autosomal dominant polycystic kidney disease: the consortium of radiologic imaging studies of polycystic kidney disease cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:854–62.
- [47] Cowley AW, Skelton MM, Velasquez MT. Sex differences in the endocrine predictors of essential hypertension. Vasopressin versus renin. *Hypertension* 1985;7:1151–60.
- [48] Izzat NN, Rosborough JP. Renal function in conscious dogs: potential effect of gender on measurement. *Res Exp Med (Berl)* 1989;189:371–9.
- [49] Zerbe RL, Miller JZ, Robertson GL. The reproducibility and heritability of individual differences in osmoregulatory function in normal human. *J Lab Clin Med* 1991;117:51–9.
- [50] Ebner A, Manz F. Sex difference of urinary osmolality in German children. *Am J Nephrol* 2002;22:352–5.
- [51] Johnson AG, Crawford GA, Kelly D, Nguyen TV, Gyory AZ. Arginine vasopressin and osmolality in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:399–404.
- [52] Wang YX, Crofton JT, Miller J, Sigman CJ, Liu H, Huber JM, et al. Sex difference in urinary concentrating ability of rats with water deprivation. *Am J Physiol* 1996;270:R550–5.
- [53] Ota M, Crofton JT, Liu H, Festavan G, Share L. Increased plasma osmolality stimulates peripheral and central vasopressin release in male and female rats. *Am J Physiol* 1994;267:R923–8.
- [54] Stachenfeld NS, Splenser AE, Calzone WL, Taylor MP, Keefe DL. Sex differences in osmotic regulation of AVP and renal sodium handling. *J Appl Physiol* 2001;91:1893–901.
- [55] Share L, Wang YX, Crofton JT. Gender differences in the actions of vasopressin. In: Saito T, Kurokawa K, Yoshida S, editors. *Neurohypophysis: recent progress of vasopressin and oxytocin research*. Elsevier; 1995. p. 3–13.
- [56] Wang YX, Edwards RM, Nambi P, Stack EJ, Pullen M, Share L, et al. Sex difference in the antidiuretic activity of vasopressin in the rat. *Am J Physiol* 1993;265:R1284–90.
- [57] Wang YX, Crofton JT, Liu H, Sato K, Brooks DP, Share L. Estradiol attenuates the antidiuretic action of vasopressin in ovariectomized rats. *Am J Physiol* 1995;268:R951–7.
- [58] Berl T, Raz A, Wald H, Horowitz J, Czaczkes W. Prostaglandin synthesis inhibition and the action of vasopressin: studies in man and rat. *Am J Physiol* 1977;232:F529–37.
- [59] Dixey JJ, Williams TD, Lightman SL, Lant AF, Brewerton DA. The effect of indomethacin on the renal response to arginine vasopressin in man. *Clin Sci (Lond)* 1986;70:409–16.
- [60] Lieberthal W, Vasilevsky ML, Valari CR, Levinsky NG. Interactions between ADH and prostaglandins in isolated erythrocyte-perfused rat kidney. *Am J Physiol* 1987;252:F331–7.
- [61] Parekh N, Zou AP, Jungling I, Endlich K, Sadowski J, Steinhilber M. Sex differences in control of renal outer medullary circulation in rats: role of prostaglandins. *Am J Physiol* 1993;264:F629–36.
- [62] Wang YX, Crofton JT, Share L. Sex differences in the cardiovascular and renal actions of vasopressin in conscious rats. *Am J Physiol* 1997;272:R370–6.
- [63] Sullivan JC, Sasser JM, Pollock DM, Pollock JS. Sexual dimorphism in renal production of prostanoids in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2005;45:406–11.
- [64] Bankir L, Saha C, Pratt H. Do blacks have a better ability to conserve water than whites? Possible consequences on blood pressure (abstract) *Hypertension* 2003;42:439.
- [65] Intersalt-Cooperative-Research-Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 h urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *Br Med J* 1988;297:319–28.
- [66] Daudon M, Donsimoni R, Hennequin C, Fellahi S, Le Moel G, Paris M, et al. Sex- and age-related composition of 10 617 calculi analyzed by infrared spectroscopy. *Urol Res* 1995;23:319–26.
- [67] Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int* 2003;63:1817–23.
- [68] Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005;115:2598–608.

- [69] Hiatt RA, Dales LG, Friedman GD, Hunkeler EM. Frequency of urolithiasis in a prepaid medical care program. *Am J Epidemiol* 1982;115:255–65.
- [70] Mbonu O, Attah C, Ikeakor I. Urolithiasis in an African population. *Int Urol Nephrol* 1984;16:291–6.
- [71] Sarmina I, Spirnak JP, Resnick MI. Urinary lithiasis in the black population: an epidemiological study and review of the literature. *J Urol* 1987;138:14–7.
- [72] Bouby N, Ahloulay M, Nsegbe E, Dechaux M, Schmitt F, Bankir L. Vasopressin increases glomerular filtration rate in conscious rats through its antidiuretic action. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:842–51.
- [73] Roald AB, Tenstad O, Aukland K. The effect of AVP-V2 receptor stimulation on local GFR in the rat kidney. *Acta Physiol Scand* 2000;168:351–9.
- [74] Bankir L, Kriz W. Adaptation of the kidney to protein intake and to urine concentrating activity: similar consequences in health and disease (Editorial Review). *Kidney Int* 1995;47:7–24.
- [75] Bankir L, Bouby N, Trinh-Trang-Tan MM, Ahloulay M, Promeneur D. Direct and indirect cost of urea excretion. *Kidney Int* 1996;49:1598–607.
- [76] Bankir L, Trinh-Trang-Tan MM. Urea and the kidney. In: Brenner BM, editor. *The Kidney*. 6th Edition, Philadelphia: W B Saunders Company; 2000. p. 637–79.
- [77] Sugiura T, Yamauchi A, Kitamura H, Matsuoka Y, Horio M, Imai E, et al. High water intake ameliorates tubulointerstitial injury in rats with subtotal nephrectomy: possible role of TGF-beta. *Kidney Int* 1999;55:1800–10.
- [78] Bankir L, Ahloulay M, Bardoux P. Vasopressin and *Diabetes mellitus* (Distinguished Scientists Lecture Series). *Nephron* 2001;87:8–18.
- [79] Bardoux P, Bichet DG, Martin H, Gallois Y, Marre M, Arthus MF, et al. Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:497–506.
- [80] Gardes J, Gonzalez MF, Corvol P, Menard J. Influence of converting enzyme inhibition on the hormonal and renal adaptation to hyper- and hyponatraemic dehydration. *J Hypertens* 1986;4:189–96.
- [81] Pedersen EB, Danielsen H, Madsen M, Sorensen SS, Thomsen OO. Abnormal vasopressin and aldosterone response to furosemide in essential hypertension. *Acta Med Scand* 1986;219:387–92.
- [82] Cowley Jr BD, Rupp JC, Muessel MJ, Gattone 2nd VH. Gender and the effect of gonadal hormones on the progression of inherited polycystic kidney disease in rats. *Am J Kidney Dis* 1997;29:265–72.
- [83] Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 1997;63: S93–7.
- [84] Gattone 2nd VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003;9:1323–6.
- [85] Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone 2nd VH. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004;10:363–4.
- [86] Wang X, Gattone 2nd V, Harris PC, Torres VE. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:846–51.
- [87] Torres VE. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2405–18.
- [88] Bardoux P, Bruneval P, Heudes D, Bouby N, Bankir L. Diabetes-induced albuminuria: role of antidiuretic hormone as revealed by chronic V2 receptor antagonism in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1755–63.
- [89] Nicco C, Wittner M, DiStefano A, Jounier S, Bankir L, Bouby N. Chronic exposure to vasopressin upregulates ENaC and sodium transport in the rat collecting duct and lung. *Hypertension* 2001;38:1143–9.
- [90] Schafer JA. Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F221–35.
- [91] Choukroun G, Schmitt F, Martinez F, Druke T, Bankir L. Low urine flow rate reduces the capacity to excrete a sodium load in man. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1997;42(273):R1726–33.
- [92] Bankir L, Pouzet B, Choukroun G, Bouby N, Schmitt F, Mallie JP. To concentrate the urine or to excrete sodium: two sometimes contradictory requirements (in French). *Nephrologie* 1998;19: 203–9.
- [93] Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor-mediated effects. *Cardiovasc Res* 2001;51:372–90.
- [94] Strazzullo P, Cappuccio FP. Hypertension and kidney stones: hypotheses and implications. *Semin Nephrol* 1995;15:519–25.
- [95] Gillen DL, Coe FL, Worcester EM. Nephrolithiasis and increased blood pressure among females with high body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005;46:263–9.
- [96] Bankir L, Bochud M, Maillard M, Bovet P, Shamlaye C, Burnier M. Impaired blood pressure dipping at night is associated with a deficit in sodium excretion during daytime due to a marked excess in reabsorption selectively in the distal nephron (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2006;17:446A.
- [97] Young JH, Chang YP, Kim JD, Chretien JP, Klag MJ, Levine MA, et al. Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion. *PLoS Genet* 2005;1:e82.
- [98] Zhang X, Hense H-W, Riegger AJ, Schunkert H. Association of arginine vasopressin and arterial blood pressure in a population-based sample. *J Hypertens* 1999;17:319–24.
- [99] Husain MK, Frantz AG, Ciarochi F, Robinson AG. Nicotine-stimulated release of neurophysin and vasopressin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:1113–7.
- [100] Rowe JW, Kilgore A, Robertson GL. Evidence in man that cigarette smoking induces vasopressin release via an airway-specific mechanism. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:170–2.
- [101] Chiodera P, Volpi R, Capretti L, Speroni G, Necchi-Ghiri S, Caffarri G, et al. Abnormal effect of cigarette smoking on pituitary hormone secretions in insulin-dependent *Diabetes mellitus*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:351–7.
- [102] Orth SR, Ritz E. The renal risks of smoking: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:483–8.