



## ACIDIFICATION DE L' URINE :

### de la **PHYSIOLOGIE NORMALE** à la **PHYSIOLOGIE ANORMALE**

Pascal Houillier

Centre de recherche des Cordeliers  
Université de paris  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
Paris



## Monsieur Antoine P..., 18 ans

- Première colique en 2006 (17 ans) : carbapatite
- Récidives en 2008
- Augmentation des apports hydriques
- Maladie lithiasique chez ses deux grand-pères
- Fuller Albright : « ...kidney stones indicate a metabolic disorder that should be sought and treated and not simply removed when they form... »



## Monsieur Antoine P..., 18 ans

- Calcémie : 2,29 mM
- Créatininémie : 88  $\mu$ M
- Volume urinaire : 2,9 L/24 h
- Créatininurie : 15,3 mmol/24 h
- Calciurie : 3,9 mmol/24 h
- Natriurèse : 93 mmol/24 h
- Citraturie : 0,06 mmol/24 h ( N : > 1,67)
- Protéinurie : 26 mg/mmol créat



## Monsieur Antoine P..., 18 ans

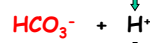
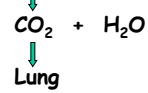
- Natrémie : 139 mmol/L
- Kaliémie : 3,7 mmol/L
- Chlorémie : 112 mmol/L
- $\text{HCO}_3^-$  : 20 mmol/L
- pH veineux : 7,31
- Acidose métabolique hyperchlorémique



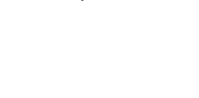
## Homéostasie acide-base



Cell production  
of volatile acid ( $\text{CO}_2$ )



Cell production of  
non volatile acids



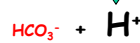
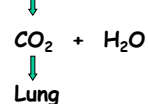
$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$



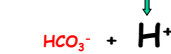
## Mechanisms of metabolic acidoses



Cell production  
of volatile acid ( $\text{CO}_2$ )



↑ Cell production of  
non volatile acids



↓ Urinary excretion

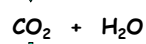
$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$



## Mechanisms of metabolic acidoses



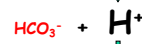
Cell production  
of volatile acid ( $\text{CO}_2$ )



Lung



↑ Cell production of  
non volatile acids



↓ Urinary excretion

Une augmentation de la quantité d'acide fixe entraîne souvent

- une diminution anormale de la bicarbonatémie
- une augmentation anormale de la concentration plasmatique de protons libres (une diminution du pH plasmatique)

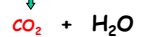
C'est à dire une ACIDOSE METABOLIQUE



## Homéostasie acide-base



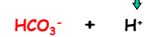
Cell production  
of volatile acid ( $\text{CO}_2$ )



Lung



Cell production of  
non volatile acids



Urinary excretion

Une hyperventilation alvéolaire entraîne une diminution

- de la bicarbonatémie
- de la concentration plasmatique de proton (une augmentation du pH plasmatique)



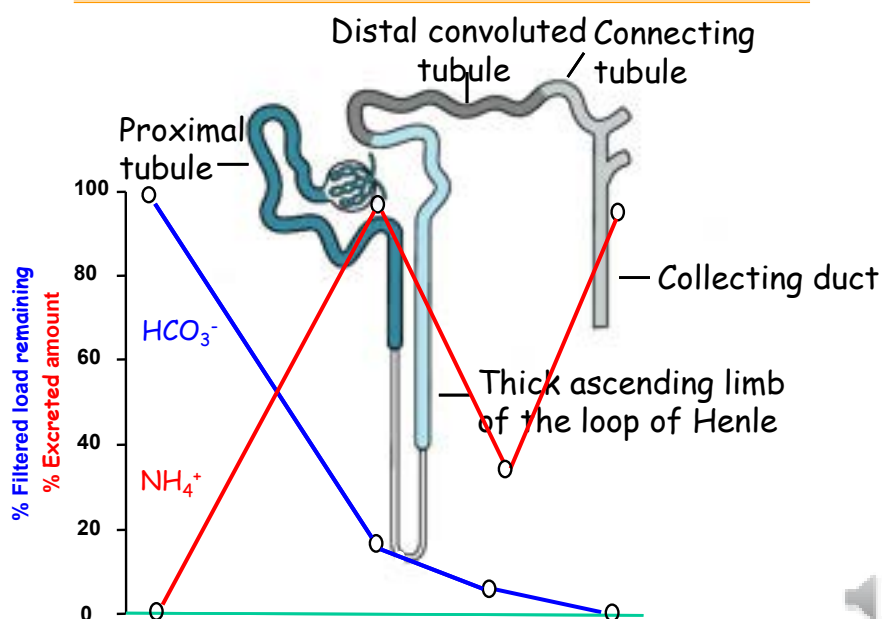
## Rôle du rein dans le maintien de l'état acide base

- Réabsorber le  $\text{HCO}_3^-$  filtré (# 4500 mmol/j = 25 mmol/l  $\times$  180 l/j)
- Excréter la quantité d'acide fixe (non volatil) (60 à 80 mEq/j) générée par le métabolisme hépatique de certains A.A.
  - Sécrétion nette d' $\text{H}^+$  dans le canal collecteur identique à la charge acide quotidienne
  - Présence d'accepteurs d' $\text{H}^+$  (essentiellement  $\text{NH}_3$ ) dans l'urine en quantité suffisante, permettant l'excrétion appropriée de  $\text{NH}_4^+$ .

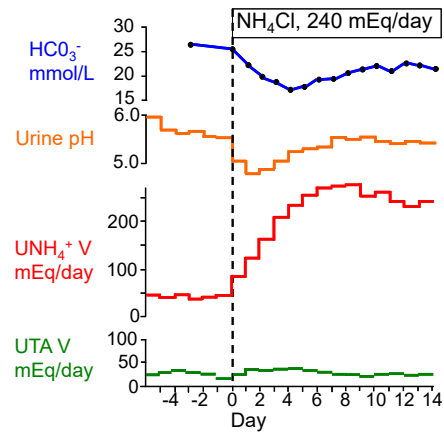
Failure to perform one of those correctly is responsible for a **metabolic acidosis** of renal origin



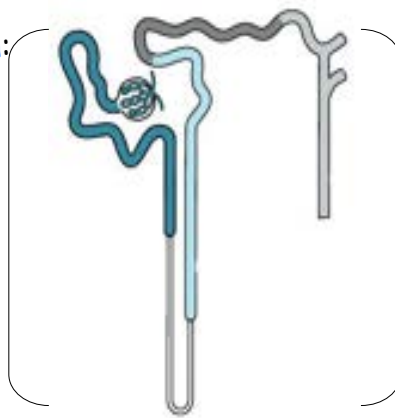
## Comportement tubulaire segmentaire



## Réponse rénale à l'acidose métabolique extrarénale



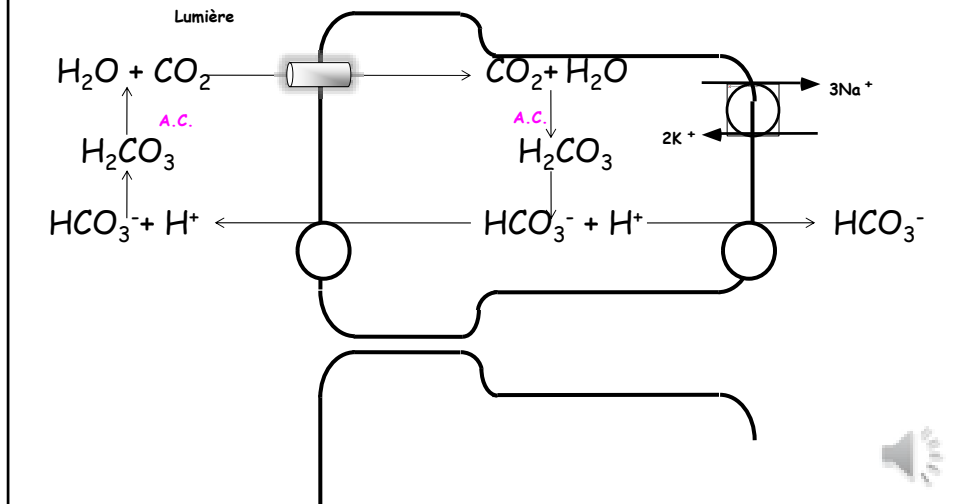
**Proximal nephron:**  
Bicarbonate  
réabsorption



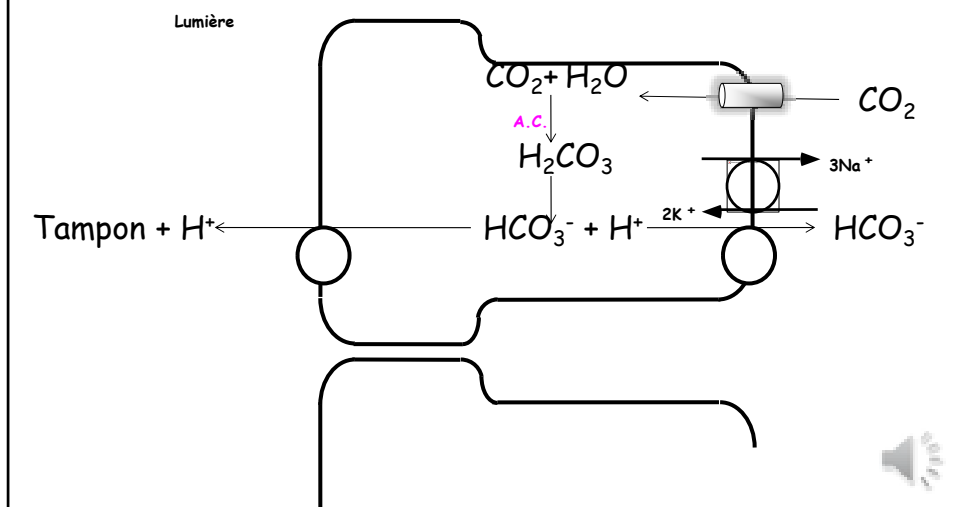
**Distal nephron:**  
Titration of  
urinary  
buffers



## Réabsorption de bicarbonate

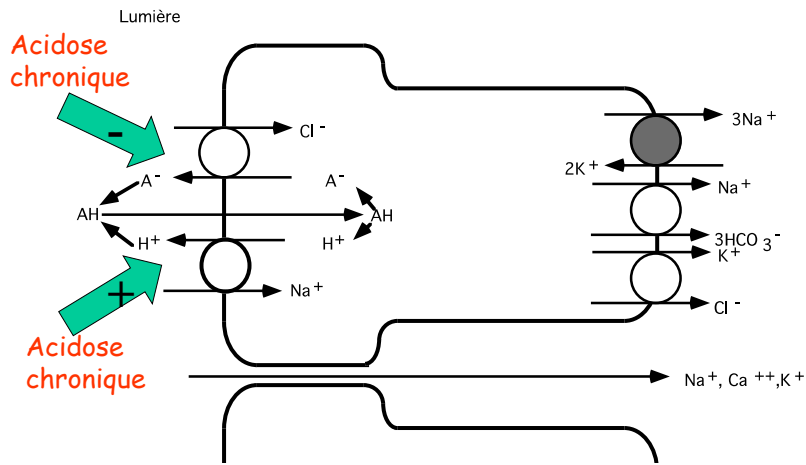


## Sécrétion et excrétion d'acide



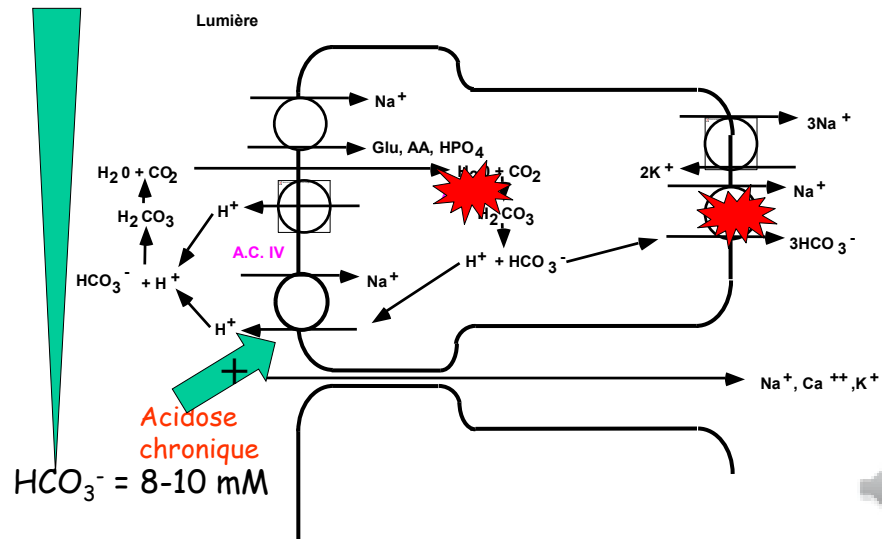


## Tubule proximal droit (Pars recta)

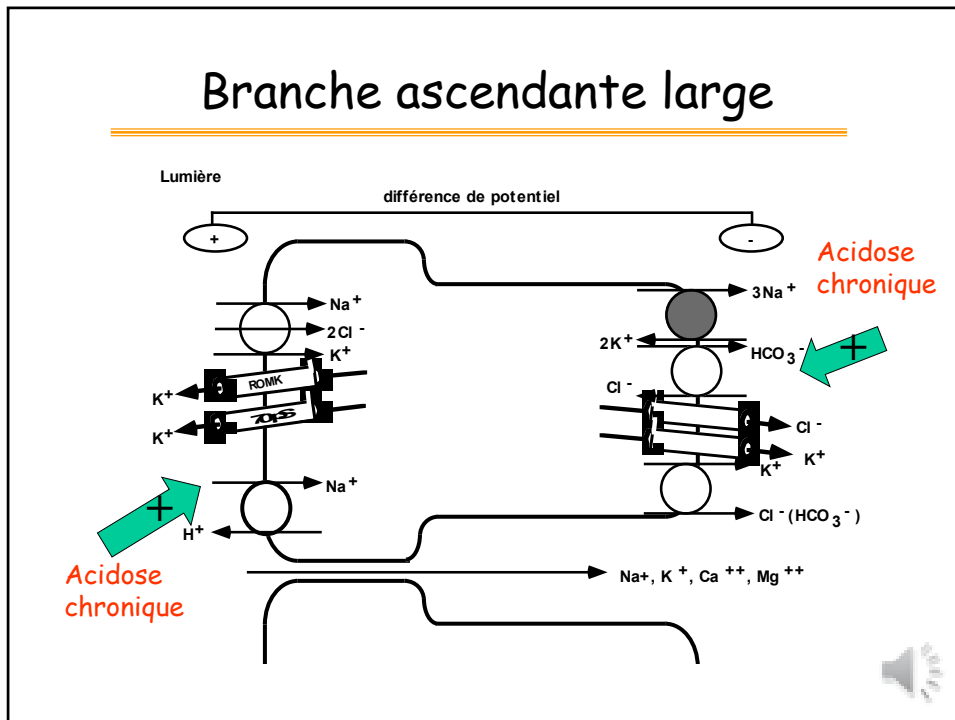


## Tubule contourné proximal

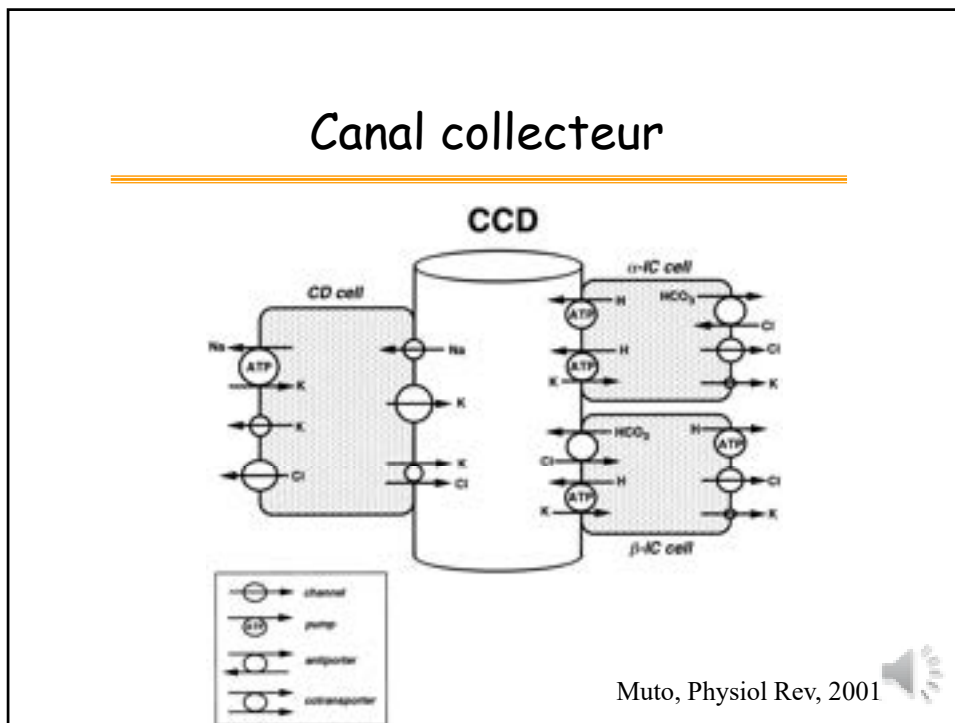
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 25 mM



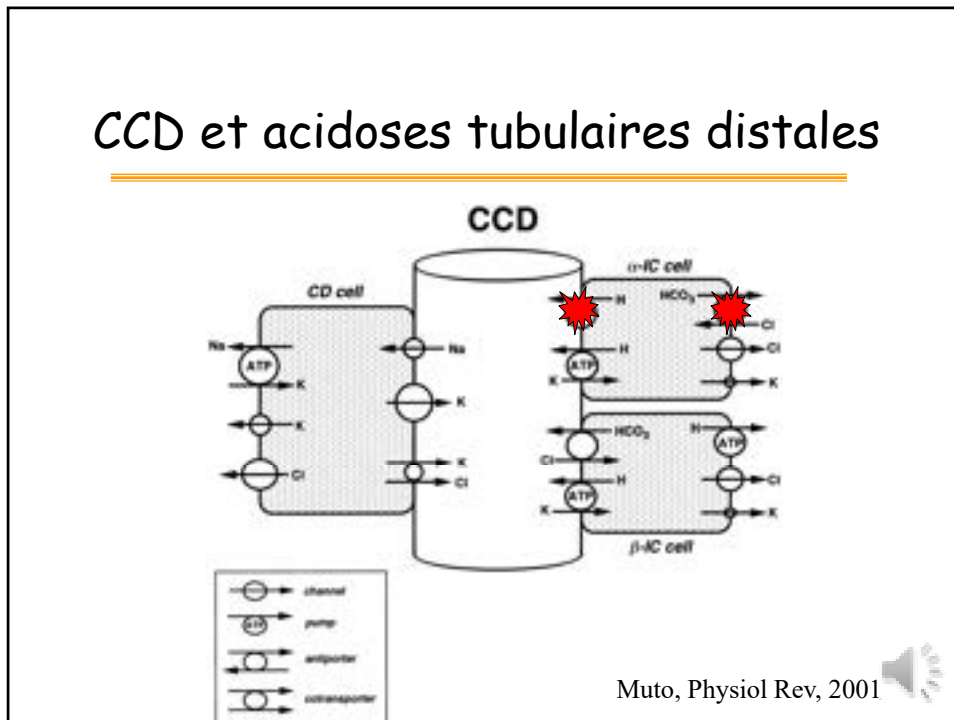
## Branche ascendante large



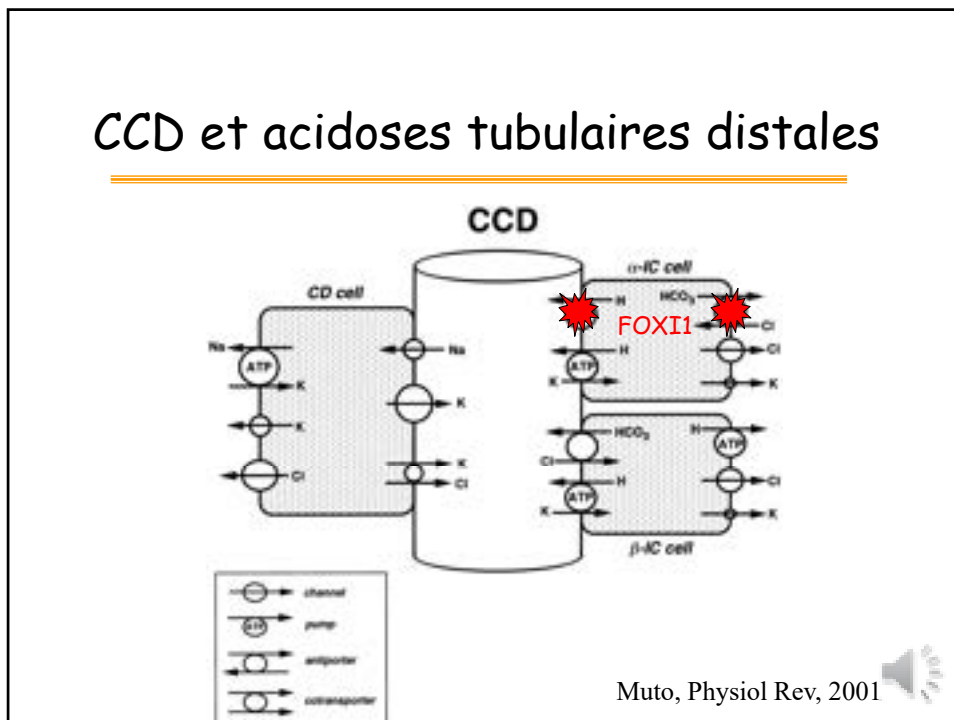
## Canal collecteur



## CCD et acidoses tubulaires distales



## CCD et acidoses tubulaires distales



## Régulation

Endocrine (Aldostérone,...)  
Paracrine (Endothéline, ...)  
Autocrine (ATP,...)



## Déterminants de la sécrétion d' $H^+$ dans le canal collecteur

### Stimulation $H^+$ - ATPase

Acidose métabolique aiguë  
Acidose métabolique chronique  
Augmentation de Na délivré  
Aldostérone  
AVP  
Furosémide  
Thiazidique

### Inhibition $H^+$ - ATPase

Alcalose métabolique chronique  
Alcalose métabolique aiguë  
Glucagon  
Amiloride

### Stimulation $H/K$ - ATPase

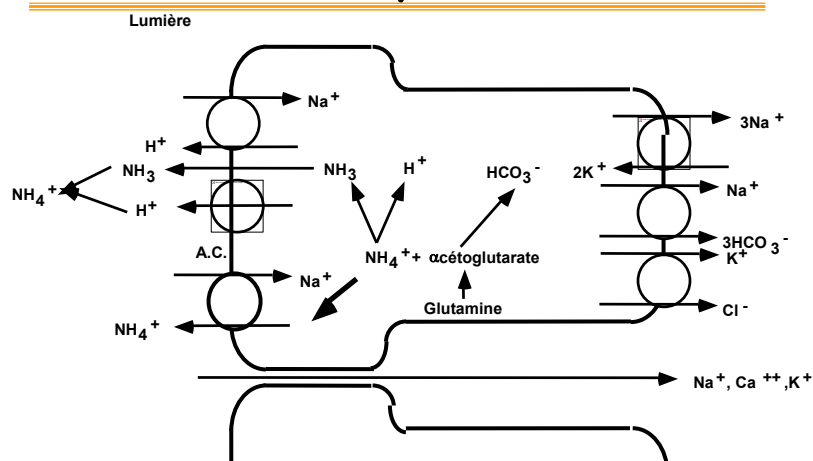
Déplétion en potassium



## Sécrétion et excrétion d'acide : Transport tubulaire rénal de $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$



### Tubule proximal

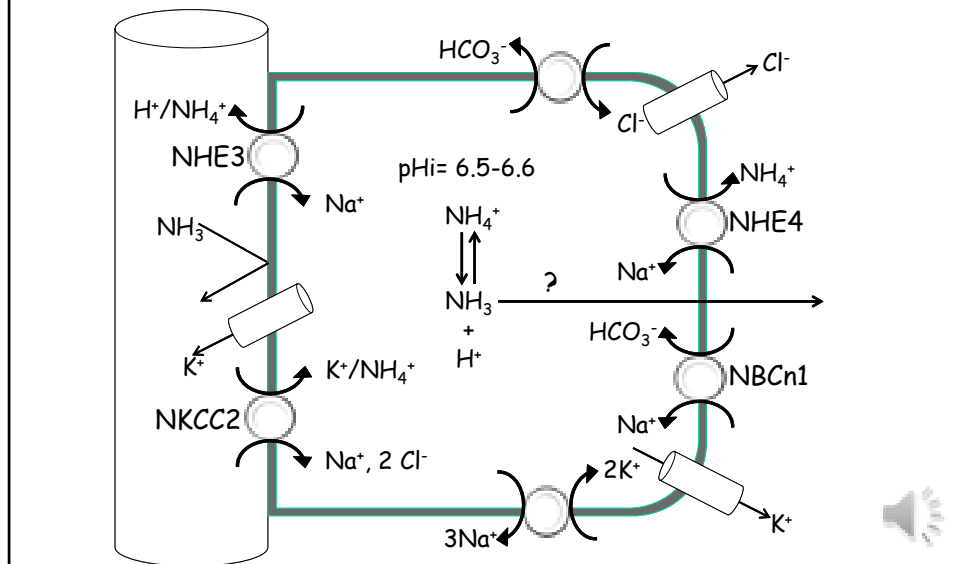


~100 % de l'ammonium excrété est sécrété dans le TP





## Branche ascendante large de l'anse de Henle



## Contenu intrarénal en $\text{NH}_4$

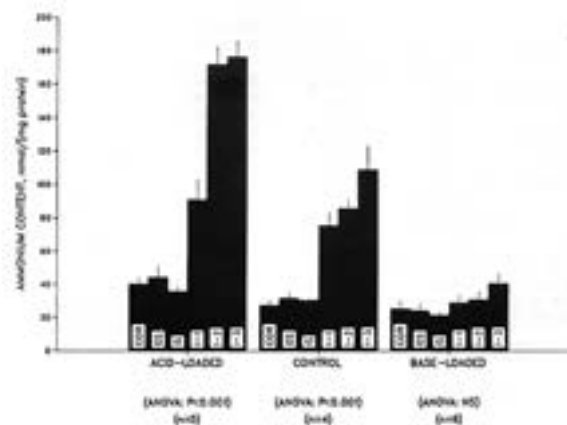
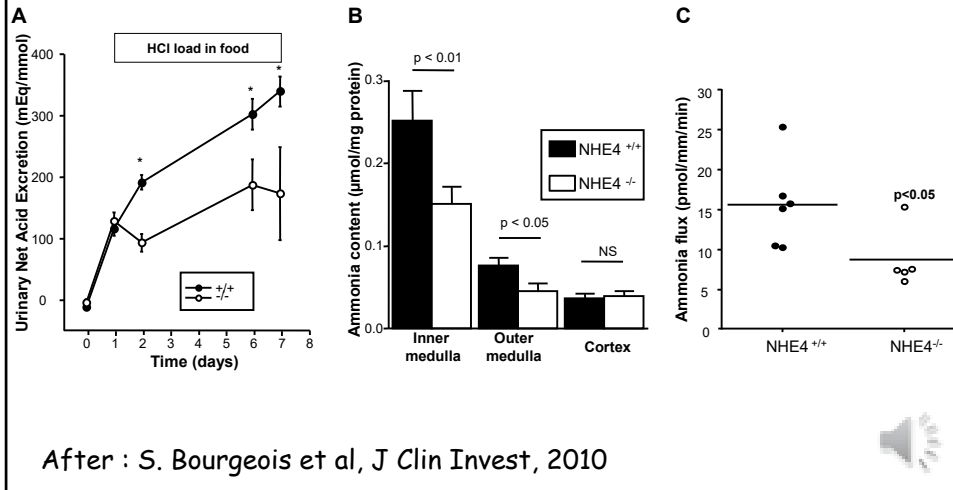


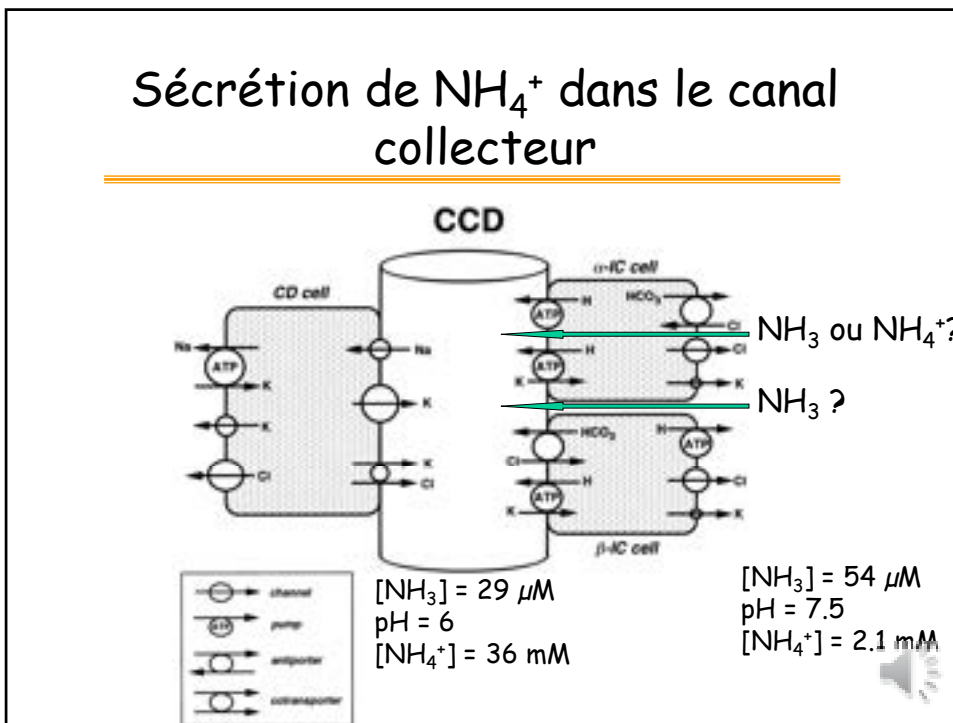
Figure 4. Ammonium content of kidney slices (nanomoles per milligram of protein) for acid-loaded, control, and base-loaded rats. Vertical bars indicate 1 SD about mean values. ANOVA values indicate significant differences among slices, within treatments.

After : N Packer et al, JASN, 1991

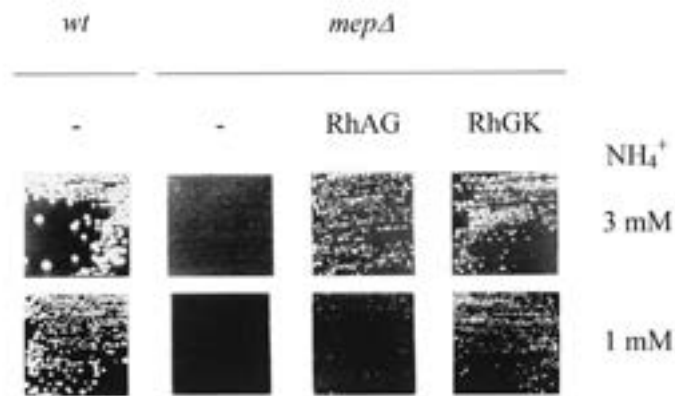
## Branche ascendante large de l'anse de Henle et excrétion d'ammonium



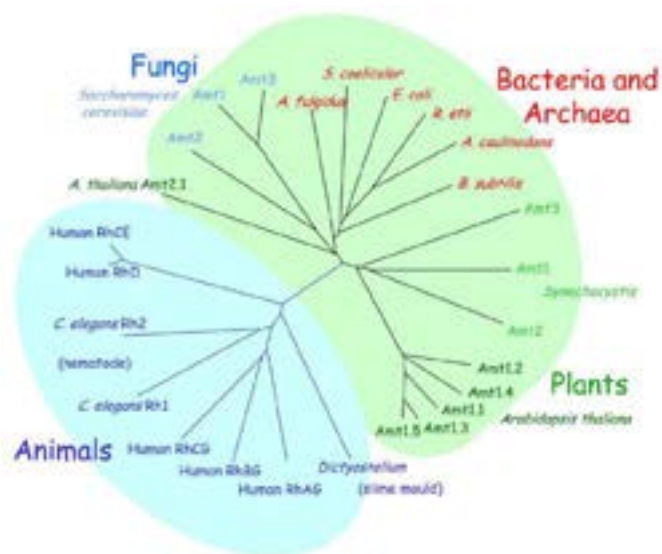
## Sécrétion de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> dans le canal collecteur



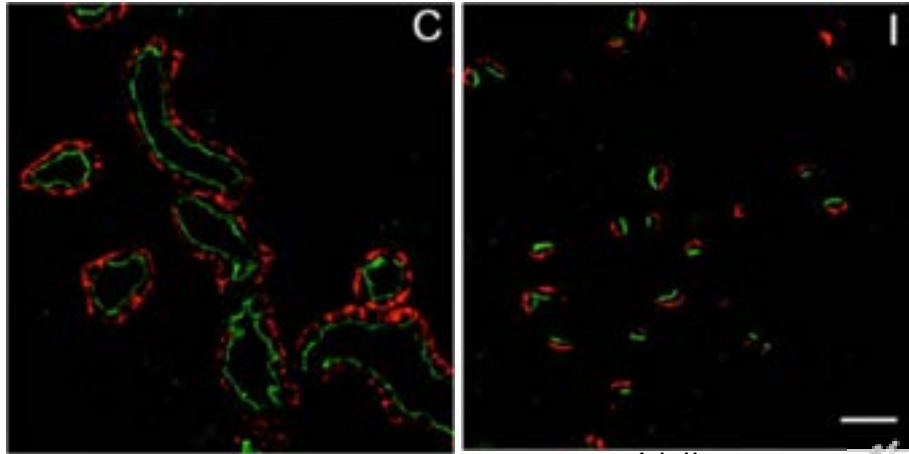
## Human Rh-associated glycoprotein promotes ammonia/ammonium transport in yeast



A.M. Marini et al, Nature Genetics 26, 341-344, 2000

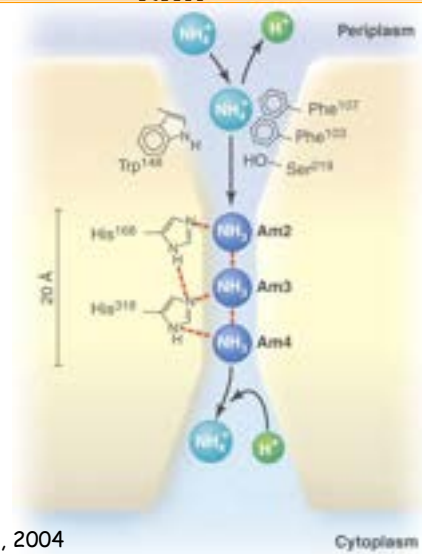


Voie de sécrétion distale de  $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$  :  
rôle des Protéines RhCG (vert)  
et RhBG (rouge)?



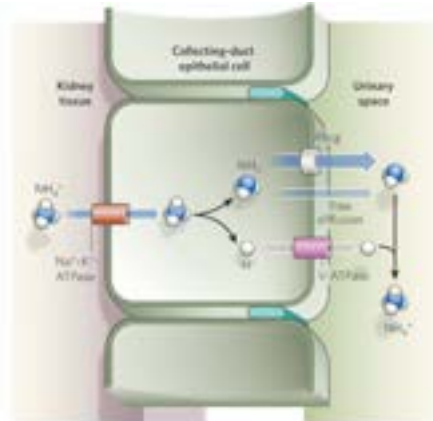
After: Quentin et al, J.Am.Soc.Nephrol., 2003

The AmtB ammonia channel of *E. coli*



Knepper and Agre, Science, 2004

## Sécrétion de $\text{NH}_4^+$ dans le canal collecteur



$[\text{NH}_3] = 54 \mu\text{M}$   
 $\text{pH} = 7.5$   
 $[\text{NH}_4^+] = 2.1 \text{ mM}$

$[\text{NH}_3] = 29 \mu\text{M}$   
 $\text{pH} = 6$   
 $[\text{NH}_4^+] = 36 \text{ mM}$

Biver et al, Nature, 2008

## Mécanismes des acidoses métaboliques

### Réponse rénale à une augmentation de la charge acide fixe

- 1- Stimulation de la réabsorption tubulaire de  $\text{HCO}_3^-$
- 2- Stimulation de la sécrétion nette d' $\text{H}^+$  dans le canal collecteur
- 3- Augmentation de la disponibilité urinaire de  $\text{NH}_3$

### Acidose extra-rénale

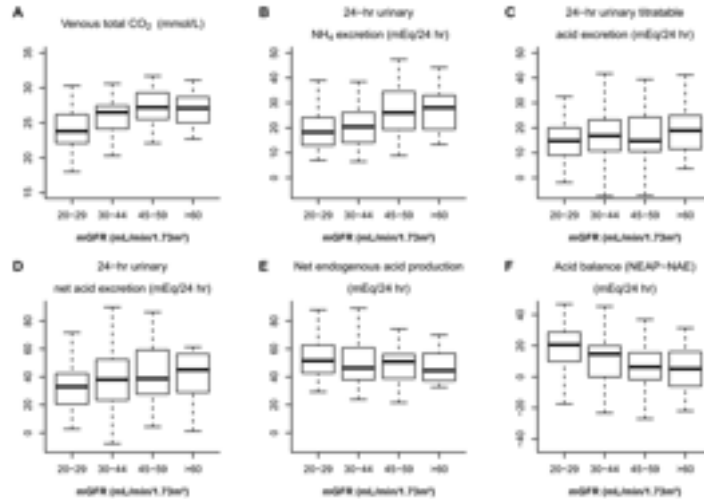
Charge acide fixe dépassant la capacité rénale d'excrétion nette d'acide (rein normal).

### Acidose rénale

- défaut de réabsorption tubulaire de  $\text{HCO}_3^-$
- défaut de sécrétion d' $\text{H}^+$  dans le canal collecteur
- disponibilité insuffisante de  $\text{NH}_3$



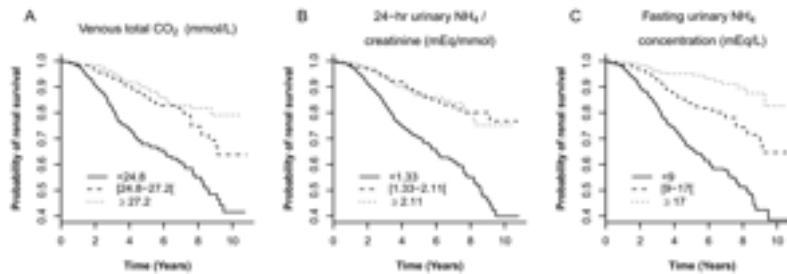
## Bilan d'acide et MRC



Vallet M et al, Kidney Int. 2015 Jul;88(1):137-45  
NephroTest Study Group



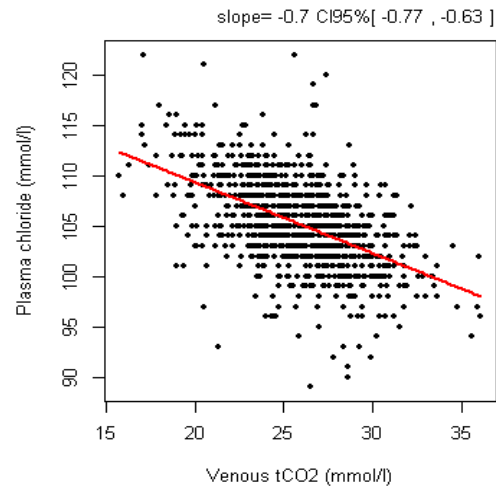
## Survie rénale et MRC



Vallet M et al, Kidney Int. 2015 Jul;88(1):137-45  
NephroTest Study Group



## Acidose métabolique et MRC



NephroTest Study Group

## Monsieur Antoine P..., 18 ans

- Natrémie : 139 mmol/L
- Kaliémie : 3,7 mmol/L
- Chlorémie : 112 mmol/L
- $\text{HCO}_3^-$  : 20 mmol/L
- pH veineux : 7,31
- Acidose métabolique hyperchlorémique

## Monsieur Antoine P..., 18 ans

- pH urinaire : 6,8
- Ammoniurie : 48 mmol/24 h
- **Acidose tubulaire**
  
- **Séquençage AE1 : mutation hétérozygote ponctuelle R589C**



Laquelle ou lesquelles des propositions ci-dessous sont exactes ?

La réabsorption tubulaire de bicarbonate

- A. a principalement lieu dans le tubule proximal
- B. est un phénomène secondairement actif
- C. est inhibée par l'acétazolamide
- D. est majoritairement un phénomène transcellulaire
- E. est diminuée au cours du syndrome de Fanconi rénal



Laquelle ou lesquelles des propositions ci-dessous sont exactes ?

La réabsorption tubulaire de bicarbonate

- A. a principalement lieu dans le tubule proximal
- B. est un phénomène secondairement actif
- C. est inhibée par l'acétazolamide
- D. est majoritairement un phénomène transcellulaire
- E. est diminuée au cours du syndrome de Fanconi rénal

Laquelle ou lesquelles des propositions ci-dessous sont exactes ?  
L'ammonium excrété dans l'urine

- A. est principalement produit dans le tubule proximal
- B. augmente normalement en cas de charge alcaline exogène
- C. est principalement sécrété dans le canal collecteur
- D. diminue en cas d'hyperkaliémie
- E. diminue au cours de l'insuffisance rénale chronique

Laquelle ou lesquelles des propositions  
ci-dessous sont exactes ?  
L'ammonium excrété dans l'urine

- A. est principalement produit dans le tubule proximal
- B. augmente normalement en cas de charge alcaline exogène
- C. est principalement sécrété dans le canal collecteur
- D. diminue en cas d'hyperkaliémie
- E. diminue au cours de l'insuffisance rénale chronique