

## ÉTUDE DU MÉTABOLISME DU CALCIUM CHEZ LE RAT À L'AIDE DE CALCIUM 45. V—LA THYRO- PARATHYROÏDECTOMIE ET L'EFFET DE LA THYROXINE ET DE LA PARATHORMONE

J.-P. AUBERT, A. G. CHERIAN,\* M. S. MOUKHTAR et G. MILHAUD

Laboratoire des Isotopes, Institut Pasteur, Paris.

(Received 12 July 1963; accepted 2 September 1963)

**Abstract**—The main parameters of calcium metabolism have been measured in five groups of rats: normals, thyroparathyroidectomised (X), (X) + thyroxin, (X) + parathormone, (X) + thyroxin + parathormone. Parathormone has an enhancing effect on calcaemia, exchangeable calcium pool, intestinal absorption, calciuria, bone anabolism and catabolism and has no effect on balance. Thyroxin has an enhancing effect on exchangeable calcium pool, bone anabolism and catabolism, has no effect on calcaemia, intestinal absorption and balance, and decreases calcaemia. The influence of these hormones on the regulation of calcium metabolism is discussed. They seem to act by maintaining a rapid turnover within a steady state system rather than by maintaining the steady state itself.

LA QUESTION de l'action des glandes parathyroïdes et, à un moindre degré, de la glande thyroïde, sur un ou plusieurs processus du métabolisme calcique de l'animal ou de l'homme, a fait l'objet, à l'heure actuelle, d'un grand nombre de travaux, qu'il s'agisse des effets sur la calcémie, la formation ou la destruction de l'os, l'excrétion urinaire ou enfin l'absorption intestinale.

Dans l'étude d'un métabolisme aussi complexe que celui du calcium, caractérisé par un équilibre dynamique soumis à de nombreuses régulations, on conçoit qu'il y ait plusieurs représentations des mêmes problèmes. Ainsi, il est sans doute indispensable d'étudier isolément chaque processus particulier et c'est surtout ce qui a été fait jusqu'à présent; mais il est également intéressant de connaître l'évolution, non pas seulement d'un paramètre, mais de l'ensemble des paramètres de ce métabolisme, en réponse à différents états physiologiques liés à la présence ou à l'absence des glandes et des hormones étudiées et c'est une tentative de ce type que nous présentons dans le présent travail.

La méthode d'analyse du métabolisme calcique a été décrite à plusieurs reprises,<sup>1, 2</sup> un exposé détaillé dans le cas du rat est donné dans.<sup>3</sup>

Parmi les différents paramètres mesurables par cette méthode, nous rapporterons et discuterons ici les résultats relatifs à:

(1) *La calcémie et le fonds commun calcique.* Le modèle d'analyse chez le rat est un modèle où le fonds commun calcique est décomposé en deux compartiments.<sup>1, 3</sup> L'un, symbolisé par  $P$ , correspond au calcium de l'organisme dont la radioactivité spécifique s'homogénéise avec celle du calcium sérique en moins d'une heure; l'autre,

\* Boursier de la Direction Générale des Relations Culturelles.

symbolisé par  $E$ , correspond à un calcium plus lentement échangeable, dont la radioactivité spécifique atteint celle du sérum en 8 hr environ.

Le calcium contenu dans  $P$  représente vraisemblablement le calcium sanguin, celui des liquides extracellulaire, la majeure partie du calcium des tissus mous et une fraction très rapidement échangeable du calcium osseux. Le calcium contenu dans  $E$  doit représenter une fraction plus lentement échangeable du calcium osseux.

(2) *L'ingestion et l'absorption.* L'ingestion journalière est symbolisée par  $V_i$ . Le coefficient d'absorption  $\alpha$  est défini comme le pourcentage du calcium ingéré qui est absorbé. Rappelons que la valeur de  $\alpha$  est indépendante de l'interprétation donnée à la nature et l'origine du 'calcium endogène fécal' et du modèle choisi pour le calcul.<sup>2</sup>

(3) *Le métabolisme osseux et le bilan calcique.* Le métabolisme de l'os est caractérisé par deux grandeurs: la déposition du calcium sur l'os ou anabolisme osseux  $V_{0+}$  et le départ du calcium de l'os ou catabolisme osseux  $V_{0-}$ . La différence entre ces deux grandeurs correspond au bilan calcique  $\Delta$ .

Ces trois paramètres peuvent être considérés comme caractéristiques de l'état de l'os. La somme ( $V_{0+} + V_{0-}$ ) donnant une indication sur le turnover calcique au niveau de l'os; la différence ( $V_{0+} - V_{0-}$ ) c'est-à-dire le bilan, donnant une indication sur la vitesse de la croissance.

(4) *L'excration urinaire.* Nous ne nous attacherons pas ici aux mécanismes responsables de l'excration urinaire, mais seulement à leur résultat final, la calciurie  $V_u$ .

Cette étude comprend la comparaison de l'intensité du métabolisme calcique entre 5 groupes d'animaux:

- (1) Animaux normaux (N)—110 animaux.
- (2) Animaux thyroparathyroïdectomisés (X)—50 animaux.
- (3) Animaux thyroparathyroïdectomisés supplémentés en thyroxine (+TH)—43 animaux.
- (4) Animaux thyroparathyroïdectomisés supplémentés en parathormone (+PTH)—36 animaux.
- (5) Animaux thyroparathyroïdectomisés supplémentés à la fois en thyroxine et parathormone (+TH + PTH)—44 animaux.

Une analyse relative à la comparaison des groupes (N), (X) et (+TH) a été présentée précédemment.<sup>4</sup>

## 1—PARTIE EXPERIMENTALE

Les animaux normaux sont des rats mâles Wistar âgés environ de 3 mois, pesant entre 110 et 150 g. Les animaux opérés proviennent du même élevage, ils sont âgés environ de 11 semaines et pèsent entre 80 et 120 g au moment de l'opération, les animaux opérés ont alors le même âge que les animaux de référence. Ils auraient le même poids moyen s'ils n'avaient subi aucune intervention.

Chez ces animaux, l'élimination des seules parathyroïdes visibles, soit par électrocoagulation soit par exérèse, aboutit, le plus souvent, à une baisse seulement transitoire de la calcémie. En revanche, l'ablation chirurgicale, en plus des parathyroïdes visibles, de la totalité de la thyroïde, détermine une baisse durable de la calcémie dans environ 70 pour cent des cas.

La thyroparathyroïdectomie est pratiquée sous anesthésie à l'éther. On incise, par le milieu, le muscle sterno-hyoïde, on pose un rétracteur, les parathyroïdes principales et accessoires visibles au microscope à dissection (grossissement 6 fois) sont enlevées par aspiration avec une pipette de verre reliée à une trompe vide. La thyroïde est disséquée puis enlevée en évitant d'endommager le nerf récurrent. On saupoudre d'auréomycine le champ opératoire puis on recoud. Deux jours après l'opération, la calcémie est mesurée au spectrophotomètre à flamme Eppendorf. On ne conserve que les animaux dont la calcémie est inférieure à 80 mg/l. de sérum.

L'injection des hormones commence au 3ème jour, elle est poursuivie jusqu'au 15ème. Les animaux du groupe (+TH) reçoivent quotidiennement, en une seule dose, 10 $\mu$ g de d,L-thyroxine par voie intrapéritonéale. Les animaux du groupe (+PTH) reçoivent quotidiennement, en deux doses, 25 unités USP de parathormone\* par voie sous-cutanée. Les animaux du groupe (+TH + PTH) reçoivent le même traitement que l'un et l'autre des deux groupes précédents. Comme pendant les deux premiers jours, pour juger de l'efficacité de l'opération, aucun animal ne reçoit de traitement, les doses sont doublées le 3ème et le 4ème jour suivant l'opération. Le test au Ca<sup>45</sup> commence le 13ème jour et dure 3 jours. La calcémie en fin d'épreuve est mesurée sur un ensemble d'échantillons de sang prélevés les 13ème, 14ème et 15ème jours.

L'alimentation des animaux est surabondante et libre, elle est faite de galettes séchées dont la composition détaillée a été donnée ailleurs<sup>5</sup> et qui contiennent 0,41 % de phosphore et 0,44 % de calcium.

En vue de mesurer la déposition du calcium dans les différentes parties du squelette, des animaux de chaque groupe ont été sacrifiés en fin d'expérience et le contenu en calcium et en radioactivité des différents os a été déterminé.

## II—RESULTATS

Dans une étude de ce type, l'analyse des résultats peut être faite de deux manières, amenant ainsi à deux sortes de conclusions:

- (a) la première consiste à calculer, dans chaque groupe, la valeur moyenne des différents paramètres. La comparaison de ces moyennes, groupe à groupe, permet de connaître quels paramètres varient et dans quel sens.
- (b) la seconde consiste à rechercher les relations existant, dans chaque groupe, entre les différents paramètres. La comparaison groupe à groupe permet alors non seulement de connaître quels paramètres varient mais aussi de préciser en quoi sont modifiées les relations qui décrivent la métabolisme de l'animal normal.

Dans une publication précédente,<sup>5</sup> nous avons appliqué le deuxième mode d'analyse au rat normal et les principaux résultats seront repris plus loin. Dans le présent travail, nous avons choisi le premier mode d'analyse par souci de simplicité, laissant l'utilisation du second pour une publication ultérieure.

Les résultats sont présentés de la manière suivante: dans chaque groupe et pour chaque paramètre, on calcule la valeur de la moyenne  $\bar{M}$  et l'erreur type de la moyenne  $S_m$ , sauf pour le coefficient d'absorption qui, étant un rapport, est représenté par le

\* La parathormone, utilisée dans ce travail, a été fournie gracieusement par les Laboratoires Ely Lilly, Indianapolis, USA, auxquels nous adressons nos remerciements. Les expériences préliminaires destinées à établir le programme de ce travail ont pu être réalisées grâce au Dr. Munson qui nous a fait don de parathormone purifiée par ses soins.

coefficient de régression entre la quantité de calcium absorbé et la quantité de calcium ingéré. Comme il s'agit de comparer groupe à groupe chaque paramètre dans cinq groupes différents, nous avons choisi une représentation circulaire où nous indiquons dans chaque cas la valeur de  $\bar{M}$  et de  $S_m$  et où nous relierons par un trait plein les groupes entre lesquels les valeurs moyennes ne diffèrent pas entre elles d'une façon hautement significative ( $P > 0,001$ ).

Parmi les dix possibilités de comparaison groupe à groupe, six sont particulièrement importantes:

(N)/(X): effet de la double ablation.

(+TH)/(X): effet de la thyroxine en absence de parathormone.

(+PTH)/(X): effet de la parathormone en absence de thyroxine.

(+TH + PTH)/(+TH): effet de la parathormone en présence de thyroxine.

(+TH + PTH)/(+PTH): effet de la thyroxine en présence de parathormone.

(N)/(+TH + PTH): estimation de la valeur de la thérapie de remplacement.

### 1. La calcémie et le fonds commun

Les résultats sont rapportés sur la Fig. 1 pour la calcémie et sur les Figs. 2 et 3 pour les deux constituants du fonds commun  $P$  et  $E$ .

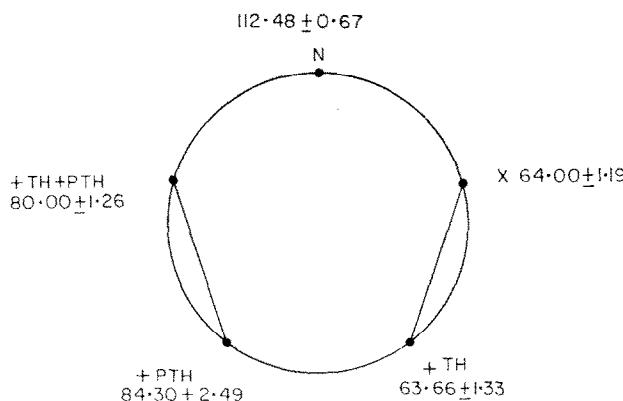


FIG. 1. La calcémie (unité: mg/l de sérum)

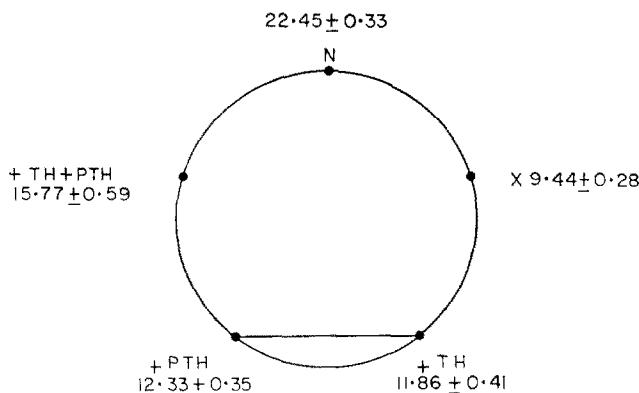


FIG. 2. Le compartiment P du fond commun (unité: mg)

(A) *La calcémie.* La double ablation détermine un abaissement de la calcémie à près de la moitié de la valeur normale. Chez les animaux opérés, la supplémentation en thyroxine est sans effet, en absence ou en présence de parathormone. La supplémentation en parathormone détermine une élévation de la calcémie en absence ou en présence de thyroxine, sans toutefois atteindre la valeur normale.

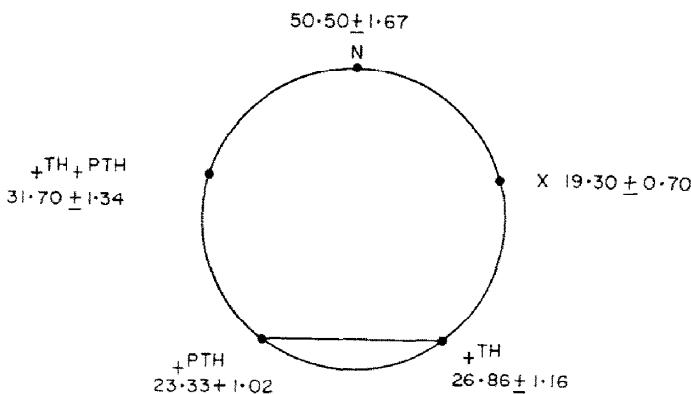


FIG. 3. Le compartiment E du fonds commun (unité: mg)

On retrouve donc l'effet classique de la parathormone sur la calcémie, qui n'est pas modifié par la thyroxine.

(B) *Le fonds commun.* La double ablation détermine un abaissement des deux constituants du fonds commun *P* et *E* à moins de la moitié de la valeur normale. Chez les animaux opérés, la supplémentation en thyroxine et parathormone injectées séparément détermine la même augmentation des deux paramètres. L'administration simultanée des deux hormones détermine une augmentation plus marquée des deux paramètres, sans toutefois rétablir, comme dans le cas de la calcémie, les valeurs normales.

Pour les deux compartiments, les actions des deux hormones semblent indépendantes et additives. Dans le cas de l'injection de parathormone seule, comme il y a une élévation de la calcémie, il est difficile d'interpréter l'augmentation de *P* qui peut résulter à la fois d'une augmentation du calcium des liquides extracellulaires, des tissus mous et du calcium rapidement échangeable de l'os. Dans le cas de l'injection de thyroxine seule, comme il n'y a pas d'élévation de la calcémie, l'augmentation de *P* doit résulter d'une action sur la masse du calcium rapidement échangeable de l'os.

En ce qui concerne l'action sur *E*, calcium lentement échangeable de l'os, les deux hormones apparaissent comme équivalentes, et l'augmentation de cette masse dans les groupes (+TH) et (+PTH) par rapport au groupe (X) est apparemment indépendante de la calcémie.

## 2. *L'ingestion et l'absorption*

Les résultats sont rapportés sur la Fig. 4 pour l'ingestion et sur la Fig. 5 pour l'absorption.

(A) *L'ingestion*. La double ablation abaisse l'ingestion à environ 60 pour cent de la valeur normale. Chez les animaux opérés, la supplémentation en parathormone seule est sans effet. En revanche, la supplémentation en thyroxine seule ou en présence de parathormone, ramène cette grandeur à environ 80 pour cent de la valeur normale.

(B) *L'absorption*. La double ablation détermine un abaissement du taux d'absorption à environ 80 pour cent de la valeur normale. Chez les animaux opérés, la parathormone,

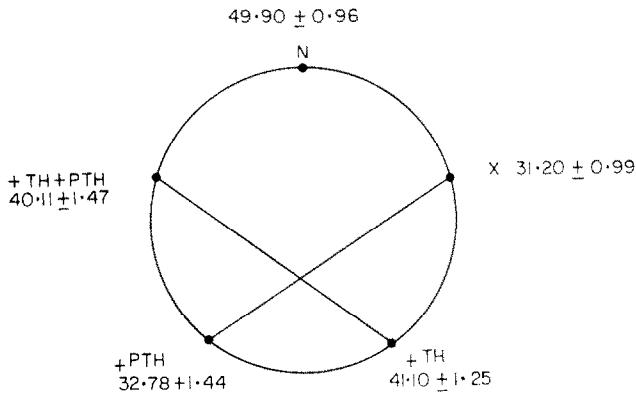


FIG. 4. L'ingestion  $V_i$  (unité: mg/j)

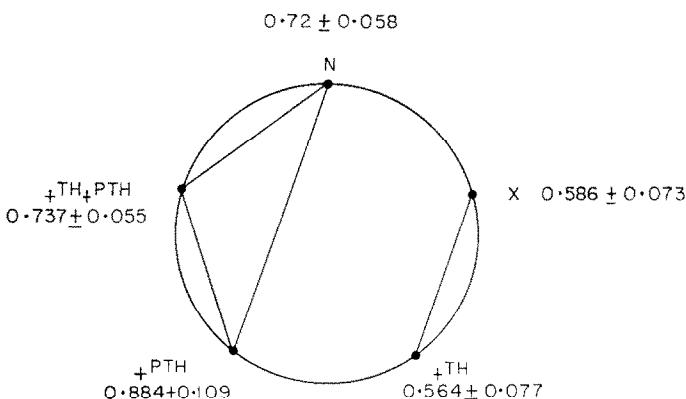


FIG. 5. Le coefficient d'absorption  $\alpha$

seule ou en présence de thyroxine, rétablit une valeur normale. La thyroxine est sans effet, aussi bien lorsqu'elle est donnée seule qu'en présence de parathormone.

### 3. *L'excration urinaire*

Les résultats sont rapportés sur la Fig. 6. La double ablation ne modifie pas la valeur de la calciurie. Chez les animaux opérés, la supplémentation en thyroxine seule,

détermine une diminution de moitié de la calciurie; la supplémentation en parathormone seule, l'augmente au contraire du double. D'autre part, la double supplémentation ramène la valeur à la normale, ce qui s'accorde parfaitement avec une action antagoniste des deux hormones sur ce processus.

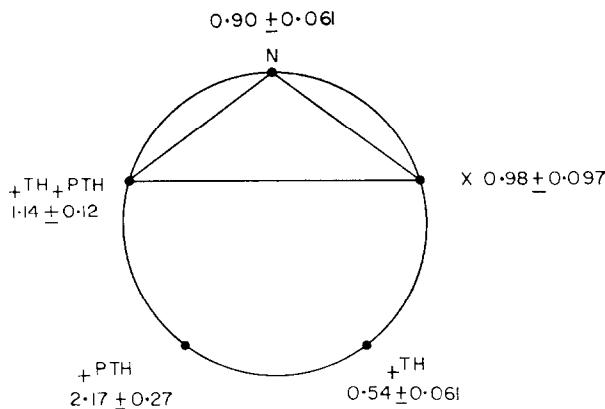


FIG. 6. La calciurie  $V_u$  (unité: mg/j)

#### 4. Le métabolisme osseux et le bilan calcique

Les résultats sont rapportés sur la Fig. 7 pour l'anabolisme osseux  $V_{0+}$ , la Fig. 8 pour le catabolisme  $V_{0-}$  et sur la Fig. 9 pour le bilan  $\Delta$ .

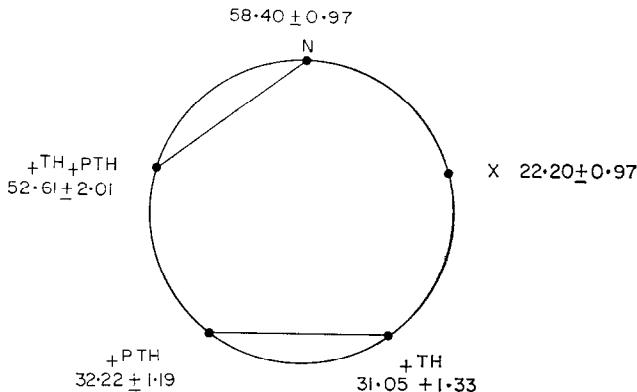


FIG. 7. L'anabolisme osseux  $V_{0+}$  (unité: mg/j)

(A) *Métabolisme osseux.* La double ablation détermine un abaissement à la fois de  $V_{0+}$  et de  $V_{0-}$ . Toutefois, la diminution de  $V_{0-}$  (21 pour cent de la valeur normale) est plus marquée que celle de  $V_{0+}$  (33 pour cent de la valeur normale).

Chez les animaux opérés, la supplémentation en thyroxine ou en parathormone seules, détermine le même effet qu'au niveau des constituants du fonds commun: on observe pour les deux hormones un effet stimulant qui ramène dans les deux cas  $V_{0+}$  et

$V_{0+}$  à environ moitié de leurs valeurs normales. Lorsque les deux hormones sont administrées simultanément, l'effet stimulant de chacune apparaît renforcé et ramène  $V_{0+}$  à une valeur normale et  $V_{0-}$  à une valeur quasi-normale.

(B) *Le bilan calcique.* Le bilan calcique est abaissé à 60 pour cent de la valeur normale par la double ablation. Les deux hormones n'ont aucun effet lorsqu'elles sont administrées indépendamment; en revanche, leur administration simultanée ramène le bilan à une valeur normale.

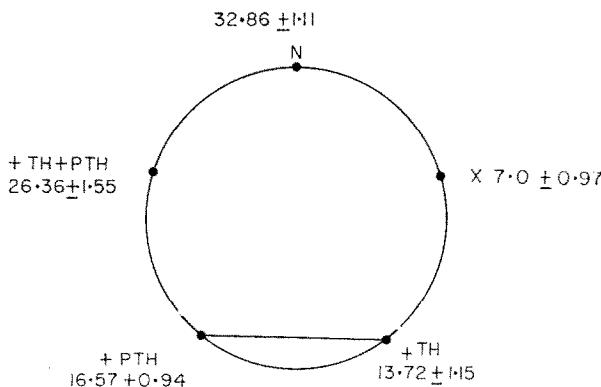


FIG. 8. Le catabolisme osseux  $V_{0-}$  (unité: mg/j)

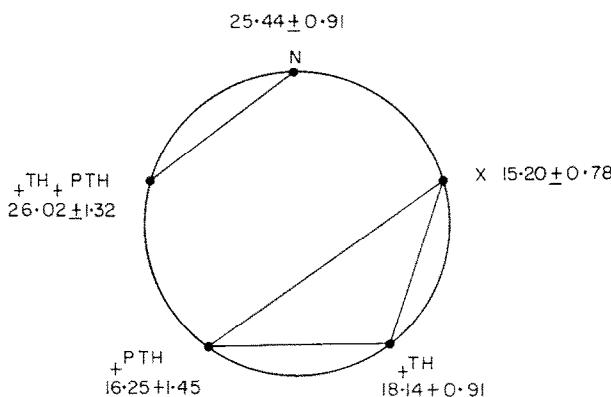


FIG. 9. Le bilan  $\Delta$  (unité: mg/j, toutes les valeurs sont positives)

On sait que chez le rat normal, l'intensité du métabolisme osseux et le bilan calcique sont fonction du calcium ingéré,<sup>5</sup> il est donc indispensable, pour interpréter ces résultats, de corriger les valeurs normales de référence.

Les relations établies précédemment sur le rat normal étaient:

- (1)  $V_{0+} := 45 + 0.24 V_i$
- (2)  $V_0 := 45 - 0.24 V_i$
- (3)  $\Delta = 0.48 V_i$  (unités en mg/j)

Ces relations s'appliquent également au groupe d'animaux normaux utilisé ici. Si on calcule d'après ces relations, les valeurs de  $V_{0+}$ , de  $V_{0-}$  et de  $\Delta$  d'un groupe d'animaux normaux qui auraient ingéré en moyenne 31,20 mg Ca/jour, comme le groupe (X), et que l'on compare ces valeurs aux valeurs expérimentales du groupe (X), on obtient les résultats rapportés dans le Tableau 1.

TABLEAU 1. VALEURS DE  $V_{0+}$ ,  $V_{0-}$  ET  $\Delta$  DES ANIMAUX THYROPARATHYROIDECTOMISÉS (X) ET DES ANIMAUX NORMAUX (N) POUR UNE MÊME INGESTION DE CALCIUM.

|                 | (N)<br>( $V_i = 31,20$ mg/j) | (X)<br>( $V_i = 31,20$ mg/j) |
|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| $V_{0+}$ (mg/j) | 52,5                         | 22,2                         |
| $V_{0-}$ (mg/j) | 37,5                         | 7,0                          |
| $\Delta$ (mg/j) | 15,0                         | 15,2                         |

Il ressort du Tableau 1 que les analyses faites précédemment au niveau de  $V_{0+}$  et de  $V_{0-}$  demeurent valables, mais au niveau du bilan, l'analyse apparaît fausse; pour une même ingestion, la valeur du bilan n'est pas modifiée entre les deux groupes.

Le même raisonnement appliqué aux autres groupes élargirait cette conclusion,  $V_{0+}$  et  $V_{0-}$  sont bien des grandeurs affectées, comme il apparaît sur les Fig. 7 et 8, mais les différences observées dans le bilan sont dues à des différences dans la quantité de calcium ingéré et absorbé, et elles disparaîtraient si la quantité de calcium absorbé avait été partout la même.

(C) *Répartition de la radioactivité dans le squelette.* Afin de préciser si les modifications de  $V_{0+}$ , dans les différents groupes, affectent ou non d'une manière homogène l'ensemble du squelette, nous avons, en fin d'expérience, mesuré la radioactivité de différents os chez un ou deux animaux de chaque groupe.

On sait que, chez le rat, on trouve une excellente concordance entre les valeurs de  $V_{0+}$  calculées soit par l'analyse théorique, soit en divisant la radioactivité du squelette par l'intégrale de la courbe exprimant la décroissance en fonction du temps de la radioactivité spécifique du calcium sérique.<sup>1</sup> En appliquant cette dernière méthode à des os isolés ou des fragments d'os, on obtient ainsi des  $V_{0+}$  partiels relatifs à ces os ou ces fragments d'os.

A la fin de l'expérience, les animaux sont sacrifiés, le squelette est entièrement débarrassé des muscles adhérents et les différents os sont répartis en:

- (a) le crâne en entier avec la mâchoire et les dents
- (b) la colonne vertébrale
- (c) les os longs, fémur, tibia, péroné, humérus, cubitus et radius sont partagés en deux parties: épiphyses et métaphyses d'une part, diaphyses d'autre part
- (d) les os plats, omoplates, côtes, os pelviens
- (e) les os des pattes.

On dose le calcium et la radioactivité après minéralisation au four. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 2.

Comme il existe de grandes variations dans la valeur de  $V_{0+}$  d'un groupe à l'autre et que d'autre part, les variations individuelles de poids entre les mêmes os peuvent être importantes, la meilleure manière d'exprimer les résultats pour le but que nous

poursuivons ici, nous a paru être la suivante. Nous indiquons d'une part la fraction de  $V_{0+}$  pour un os donné par rapport au  $V_{0+}$  de l'ensemble du squelette (% $V_{0+}$ ), d'autre part la fraction de calcium de cet os par rapport au calcium total du squelette (%Ca), enfin le rapport (R) entre ces deux grandeurs, qui est une fonction de l'intensité de la déposition de calcium dans un os donné.

Il ressort du Tableau 2,

(a) lu verticalement, que dans les groupes (N) et (+TH + PTH) au moins, en ce qui concerne la valeur de R, les os se répartissent en deux groupes: ceux pour lesquels R est inférieur à 1,\* c'est-à-dire ceux dans lesquels la fixation de calcium par rapport à

TABLEAU 2. COMPARAISON DE LA DÉPOSITION DU CALCIUM DANS DIFFÉRENTS GROUPES D'OS

(% $V_{0+}$  exprime le pourcentage de calcium déposé dans un groupe d'os par rapport au calcium déposé dans l'ensemble du squelette; %Ca le pourcentage de calcium contenu dans un groupe d'os par rapport au calcium contenu dans l'ensemble du squelette; R le rapport entre ces deux pourcentages). Ces analyses sont faites sur 2 animaux dans le groupe (N), 1 dans le groupe (X), 1 dans le groupe (+TH), 2 dans le groupe (+PTH) et 1 dans le groupe (+TH + PTH).

|  |            | (N)  | (X)  | (+ TH) | (+ PTH) | (+ TH + PTH) |
|--|------------|------|------|--------|---------|--------------|
| Crâne                                    | % $V_{0+}$ | 21,1 | 32,0 | 25,6   | 24,3    | 23,8         |
|  | %Ca        | 28,0 | 29,4 | 24,7   | 29,2    | 30,9         |
|  | R          | 0,75 | 1,09 | 1,04   | 0,83    | 0,77         |
| Vertèbres                                | % $V_{0+}$ | 30,3 | 28,5 | 31,5   | 31,1    | 29,4         |
|  | %Ca        | 24,2 | 26,3 | 28,2   | 23,8    | 23,8         |
|  | R          | 1,25 | 1,08 | 1,12   | 1,30    | 1,23         |
| Os longs<br>(épiphyses et<br>métaphyses) | % $V_{0+}$ | 17,1 | 12,6 | 17,1   | 17,3    | 22,2         |
|  | %Ca        | 13,0 | 9,6  | 13,6   | 12,2    | 15,4         |
|  | R          | 1,31 | 1,32 | 1,26   | 1,41    | 1,44         |
| Os longs<br>(diaphyses)                  | % $V_{0+}$ | 8,8  | 6,9  | 6,2    | 7,8     | 7,5          |
|  | %Ca        | 12,4 | 11,4 | 10,6   | 9,6     | 10,3         |
|  | R          | 0,71 | 0,61 | 0,58   | 0,81    | 0,73         |
| Os plats                                 | % $V_{0+}$ | 17,1 | 13,8 | 12,5   | 14,8    | 11,3         |
|  | %Ca        | 13,7 | 12,3 | 11,0   | 13,6    | 9,4          |
|  | R          | 1,25 | 1,12 | 1,14   | 1,09    | 1,20         |
| Pattes                                   | % $V_{0+}$ | 5,6  | 6,2  | 7,1    | 4,7     | 5,8          |
|  | %Ca        | 8,7  | 11,0 | 11,9   | 11,6    | 10,2         |
|  | R          | 0,64 | 0,56 | 0,60   | 0,40    | 0,57         |

la masse est inférieure à la valeur moyenne pour l'ensemble du squelette, crâne, diaphyses, pattes ( $R = 0,70$ ) et ceux pour lesquels ce rapport est supérieur à 1, vertèbres, épiphyses et métaphyses, os plats ( $R = 1,25$ )

(b) lu horizontalement, que les valeurs des trois grandeurs sont homogènes pour chaque os dans les 5 groupes, sauf peut-être le R du crâne, qui semble légèrement plus élevé dans les groupes (X) et (+TH) que dans les autres groupes, comme si, chez ces animaux, le métabolisme des os du crâne était relativement moins touché que celui du reste du squelette.

\* Le rapport  $R = \frac{V_{0+} \text{ partiel}/V_{0+} \text{ total}}{Ca \text{ partiel}/Ca \text{ total}} = \frac{V_{0+} \text{ partiel}/Ca \text{ partiel}}{V_{0+} \text{ total}/Ca \text{ total}}$

Il est bien évident que pour l'ensemble du squelette  $R = 1$

## III—DISCUSSION

Il convient tout d'abord de remarquer que, pour les 9 paramètres caractéristiques du métabolisme calcique étudiés ici, on n'observe jamais d'incompatibilités entre les résultats trouvés dans les différents groupes. Ceci s'accorde avec la conception d'une action univoque des hormones étudiées, quel que soit l'environnement physiologique.

D'autre part les résultats rapportés peuvent être résumés ainsi:

- (a) la double ablation des glandes parathyroïdes et thyroïdes détermine une diminution de la valeur de tous les paramètres, sauf de la calciurie et du bilan, qui demeurent normaux.
- (b) la thyroxine, administrée seule, a une action dépressive sur la calciurie; elle est sans effet sur la calcémie, l'absorption intestinale et le bilan; elle a une action stimulante sur tous les autres processus, sans toutefois en ramener aucun à la valeur normale.
- (c) la parathormone, administrée seule, n'a en aucun cas, une action dépressive; elle est sans effet sur l'ingestion et le bilan, elle a une action stimulante sur tous les autres processus, qui se traduit par une augmentation de la calciurie au delà de la normalité, un retour à la normalité du taux d'absorption, une augmentation sans retour à la normalité, de la calcémie, des constituants du fonds commun et des paramètres caractérisant le métabolisme osseux.
- (d) les deux hormones, administrées simultanément, normalisent pratiquement les valeurs de tous les paramètres, sauf celles de la calcémie et du fonds commun qui n'atteignent que 70 % de la normalité.

Plusieurs conclusions ressortent de ces observations:

- I. Si l'on considère les différents processus physiologiques isolément, on retrouve ou l'on précise les actions caractéristiques suivantes qui sont schématisées dans le Tableau 3.

TABLEAU 3. RÉCAPITULATION DE L'ACTION DE LA THYROXINE ET DE LA PARATHORMONE

|                                      | Thyroxine | Parathormone |
|--------------------------------------|-----------|--------------|
| Calcémie                             | 0         | ↑            |
| Fonds commun<br>$V_{0+}$<br>$V_{0-}$ | ↑         | ↑            |
| $\Delta$                             | 0         | 0            |
| $a$                                  | 0         | ↑            |
| $V_u$                                | ↓         | ↑            |

Ces différents symboles signifient:

↑—action stimulante

↓—action inhibitrice

0—pas d'action

- (a) augmentation de la calcémie par la parathormone, pas d'action de la thyroxine.
- (b) augmentation du fonds commun par les deux hormones—cette action ressort de nombreux travaux (études cinétiques chez l'homme: hyperparathyroïdie,<sup>7-9</sup> hypoparathyroïdie,<sup>6, 7, 9, 10, 12</sup> hyperthyroïdie,<sup>6, 9, 11</sup> hypothyroïdie;<sup>6, 9</sup> études chez l'animal *in vivo*<sup>13, 14</sup>, études chez l'animal *in vitro*).<sup>15</sup>

D'après nos résultats, les actions de la thyroxine et de la parathormone sur le calcium échangeable de l'organisme, apparaissent comme indépendantes l'une de l'autre. En effet, l'administration simultanée des deux hormones aux animaux thyro-parathyroïdectomisés détermine une augmentation du fonds commun qui est égale à la somme des augmentations déterminées par chacune des deux hormones administrées isolément.

(c) augmentation par les deux hormones de l'ensemble du métabolisme osseux. L'action de la parathormone sur l'ostéolyse est unanimement acceptée,<sup>16-22</sup> l'action sur la déposition de calcium dans l'os est controversée, certains auteurs pensent que la parathormone a une action stimulante,<sup>6-10, 12, 23</sup> d'autres dépressive.<sup>24-26</sup>

Nos résultats montrent que l'absence de parathormone détermine une diminution de  $V_{0+}$  et de  $V_{0-}$  et que l'administration de cette hormone détermine une augmentation des deux paramètres.

L'action de la thyroxine a été beaucoup moins étudiée, encore qu'on lui reconnaisse un effet stimulant sur le métabolisme de l'os.<sup>6, 9, 11, 27</sup> Il ressort de nos observations que l'action de la thyroxine sur le métabolisme osseux est aussi importante que celle de la parathormone. Les actions des deux hormones sont tout à fait équivalentes en intensité; il est remarquable en effet sur les Figs. 7 et 8 que les groupes (+TH) et (+PTH), qui diffèrent de tous les autres, ne diffèrent pas entre eux.

D'autre part, l'analyse de la répartition de la radioactivité dans le squelette (Tableau 2) montre que, en ce qui concerne les variations de  $V_{0+}$ , l'ensemble du squelette répond à un état physiologique donné d'une manière à peu près homogène. Si l'on remarque enfin que, dans le groupe (+TH + PTH), on rétablit un métabolisme osseux normal alors que la calcémie n'est qu'à 70 pour cent de la valeur normale, on peut penser qu'il existe une relative indépendance du métabolisme osseux vis-à-vis de la calcémie.

(d) augmentation du coefficient d'absorption par la parathormone, pas d'action de la thyroxine. L'action de la parathormone sur l'absorption est controversée. Certains auteurs pensent que l'hormone a une action stimulante,<sup>28-31</sup> d'autres qu'elle est sans effet.<sup>32-35</sup>

Les résultats obtenus dans ce travail s'accordent avec une action stimulante de l'hormone. Toutefois, la réponse des mécanismes d'absorption à une privation de l'hormone est beaucoup plus lente que celle de tous les autres processus étudiés.

(e) action antagoniste au niveau de la calciurie, augmentation par la parathormone, diminution par la thyroxine. L'action de la parathormone est bien connue; en revanche, l'action antagoniste de la thyroxine semble avoir été ignorée jusqu'à présent. II. En ce qui concerne les différents processus dans leur ensemble, il convient d'abord de rappeler que chez l'animal normal,<sup>5</sup> nous avons décrit deux types de régulations au niveau de l'os, l'une indépendante, l'autre dépendante du calcium absorbé, qui se traduisent par des réponses différentes des deux paramètres  $V_{0+}$  et  $V_{0-}$ .

(a) la régulation indépendante du calcium absorbé aboutit à une variation de même sens de  $V_{0+}$  et de  $V_{0-}$ . Ainsi, une population d'animaux ayant ingéré en moyenne 52,8 mg Ca/jour présente une variation considérable de  $V_{0+}$  et de  $V_{0-}$ . La somme ( $V_{0+} + V_{0-}$ ) varie, pour 90 animaux, entre 47,6 et 139,6 mg/j, mais cette variation est telle que la différence ( $V_{0+} - V_{0-}$ ) demeure constante, 25,8 mg/j.

(b) la régulation dépendante du calcium absorbé aboutit à une variation de sens *contraire* de  $V_{0+}$  et de  $V_{0-}$ . Cette régulation est illustrée par les relations (1) (2) et (3) rapportées p. 8, qui montrent que la réponse du métabolisme osseux à une augmentation de l'absorption, s'exprime sous la forme d'une augmentation de  $V_{0+}$  et d'une diminution de  $V_{0-}$ . Cette diminution de  $V_{0+}$  n'est d'ailleurs pas quelconque, mais symétrique, par rapport à la valeur de base du métabolisme osseux pour une absorption nulle. La valeur de base, 45 mg Ca/j pour l'ensemble de la population, varie elle-même, d'après ce qui a été dit au paragraphe précédent, d'une manière considérable.

Si l'on considère maintenant l'évolution des différents processus chez les animaux étudiés dans ce travail, il apparaît que, quel que soit le traitement subi, le métabolisme calcique, même s'il est très perturbé, demeure cependant dans un état stable durant le temps de l'expérimentation au moins—ceci implique que dans tous les cas, des régulations efficaces continuent de fonctionner. Ces régulations apparaissent sous trois aspects:

(a) soit sous la forme du maintien à un niveau anormal mais stable de l'intensité des différents processus. Il est ainsi tout à fait remarquable que la dispersion autour de la moyenne de la valeur d'un paramètre quelconque est du même ordre de grandeur dans tous les groupes.

(b) soit sous la forme du maintien du sens d'une relation entre deux paramètres. Ainsi la régulation qui, chez l'animal normal, aboutit à faire varier  $V_{0+}$  et  $V_{0-}$  dans le même sens est conservée chez les animaux étudiés ici. Non seulement cette régulation demeure fonctionnelle à l'intérieur de chaque groupe d'animaux, mais elle apparaît même entre les différents groupes et il est tout à fait visible sur les Figs. 7 et 8 qu'il n'existe pas de cas où les deux paramètres  $V_{0+}$  et  $V_{0-}$  varient en sens contraire.

(c) soit enfin sous la forme du maintien à une valeur normale d'une grandeur qui est la résultante de plusieurs processus perturbés. C'est le cas du bilan et le Tableau 1 montre, qu'alors que le turnover osseux entre les groupes (N) et (X) est très différent, ( $(V_{0+} + V_{0-}) = 90$  mg Ca/j dans le groupe (N) et 29,2 dans le groupe (X)), le bilan calcique  $\Delta$ , c'est-à-dire la différence ( $V_{0+} - V_{0-}$ ), est de 15 mg/j.

Il est tentant de rapprocher le phénomène de conservation du bilan, en l'absence des deux glandes, de l'observation faite chez l'animal normal où le bilan, pour une même valeur de l'absorption, apparaît comme une grandeur indépendante de l'intensité du métabolisme osseux. On ne peut pas savoir, pour l'instant, s'il s'agit dans les deux cas de la même régulation, mais on peut dire qu'il existe, au niveau de l'os, chez l'animal thyroparathyroïdectomisé, une régulation tendant à la conservation du bilan, dont les conséquences sont les mêmes que chez l'animal normal et qui est indépendante des glandes parathyroïdes et thyroïde.

De toute cette étude, il résulte enfin que les deux glandes et les deux hormones, pour importantes qu'elles soient, ne sont cependant pas critiques pour le maintien de l'existence d'une régulation du métabolisme calcique. Elles apparaissent davantage comme responsables du maintien, à un niveau élevé, de la dynamique d'un système équilibré, plutôt que de l'équilibre lui-même de ce système.

#### RESUME

Les principaux paramètres du métabolisme calcique ont été mesurés dans cinq groupes de rats: normaux, thyroparathyroïdectomisés (X), (X) + thyroxine,

(X) + parathormone, (X) + thyroxine + parathormone. La parathormone augmente la calcémie, le fonds commun calcique, l'absorption, la calciurie, l'anabolisme osseux, le catabolisme osseux; elle n'a pas d'action sur le bilan. La thyroxine augmente le fonds commun calcique, l'anabolisme osseux et le catabolisme osseux, elle est sans action sur la calcémie, l'absorption et le bilan, elle a une action dépressive sur la calciurie. Le rôle de ces deux hormones dans la régulation du métabolisme calcique est discuté. Elles apparaissent davantage comme responsables du maintien d'un turnover rapide à l'intérieur d'un système équilibré plutôt que comme responsables du maintien de cet équilibre lui-même.

Ce travail a bénéficié de la collaboration de Mlle. B. Teutsch, Aide-technique au C.N.R.S.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. J.-P. AUBERT et G. MILHAUD, *Biochim. biophys. Acta* **39**, 122 (1960).
2. J.-P. AUBERT, F. BRONNER et L. J. RICHELLE, *J. clin. Invest.* **42**, 885 (1963).
3. G. MILHAUD, W. REMAGEN, A. GOMES DE MATOS et J.-P. AUBERT, *Rev. franc. Et. Clin. et Biol.* **3**, 254 (1960).
4. J.-P. AUBERT, M. S. MOUKHTAR, A. G. CHERIAN et G. MILHAUD, *L'insuffisance parathyroïdienne et la tétanie chronique constitutionnelle* Congrès, Paris (1962).
5. J.-P. AUBERT, M. S. MOUKHTAR et G. MILHAUD, *Rev. franc. Et. Clin. et Biol.* **6**, 1034 (1961).
6. S. M. KRANE, G. L. BROWNELL, J. B. STANBURY et H. CORRIGAN, *J. clin. Invest.* **35**, 874 (1956).
7. C. RICH, *Metabolism Clin. and Exptl.* **6**, 574, (1951).
8. J. BOURICHON, *Thèse Doct. Méd.* Paris (1960).
9. G. C. H. BAUER, A. CARLSSON et B. LINDQUIST, in *Mineral Metabolism*. C. L. Comar et F. Bronner Edit. Academic Press (1961) p. 609.
10. G. MILHAUD, J.-P. AUBERT et J. BOURICHON, *Ann. Endocr.* **20**, 288, (1959).
11. E. EISENBERG, G. S. GORDAN, R. FRASER et H. K. IBBERTSON, *Abstr. Meeting Endocr. Soc.* No. 23 (1958).
12. R. P. HEANEY et G. D. WHEDON, *J. clin. Endocr. Metab.* **18**, 1246 (1958).
13. L. G. RAISZ et D. F. HAMMACK, *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* **100**, 411 (1959).
14. R. GOLDSMITH, J. WULSIN et M. J. WIESTER, *J. Lab. clin. Med.* **58**, 820 (1961).
15. L. J. RICHELLE et F. BRONNER, *Biochem. Pharmacol.*, **12**, 647 (1963).
16. F. C. MAC LEAN et W. BLOOM, *Arch. Path. Lab. Med.* **32**, 315 (1941).
17. N. A. BARNICOT, *J. Anat., Lond.* **82**, 233 (1948).
18. H. Y. CHANG, *Anat. Rec.* **111**, 23 (1951).
19. P. J. GAILLARD in *The parathyroids*, R. D. Greep et R. V. Talmage edit. C. C. Thomas, Springfield, Illinois (1961) p. 20.
20. R. V. TALMAGE, J. R. ELLIOTT et A. C. ENDERS, *Endocrinology* **61**, 256 (1951).
21. R. V. TALMAGE et S. B. DOTY, *Gen. and Comp. Endocr.* **2**, 473 (1962).
22. W. F. NEUMAN et M. W. NEUMAN, *The Chemical dynamics of bone Mineral*, University of Chicago Press, (1958) p. 137.
23. J. JOWSEY, R. E. ROWLAND, J. H. MARSHALL et F. C. MAC LEAN, *Endocrinology* **63**, 903 (1958).
24. R. E. RANNEY, *Endocrinology* **65**, 594 (1959).
25. F. BRONNER, *Trans. N.Y. Acad. Sci.* **24**, 265 (1962).
26. J. DAWSON, S. M. WEIDMANN et H. G. JONES, *Biochem. J.* **66**, 116 (1957).
27. R. D. RAY, M. E. SIMPSON, C. H. LEE, C. W. ASLING et H. M. EVANS, *Amer. J. Anat.* **86**, 479 (1950).
28. H. RASMUSSEN, *Endocrinology* **65**, 517 (1959).
29. R. V. TALMAGE et J. R. ELLIOTT, *Fed. Proc.* **17**, 160 (1958).
30. C. F. CRAMER, A. P. SUIKER et D. H. COPP in *The parathyroids* loc. cit. 19 p. 158.
31. G. MILHAUD, J.-P. AUBERT et J. BOURICHON, *Path. et Biol.* **9**, 1761 (1961).
32. E. B. DOWDLE, D. SCHACHTER et H. SCHENKER, *Amer. J. Physiol.* **198**, 269 (1960).
33. D. V. KIMBERG, D. SCHACHTER et H. SCHENKER, *Amer. J. Physiol.* **200**, 1256 (1961).
34. R. H. WASSERMAN et C. L. COMAR, *Endocrinology*, **69**, 1074 (1961).
35. F. C. GRAN, *Acta. Physiol. Scand.* **49**, 211 (1960).