

A715

## CALCITONINE, PARATHORMONE ET DESEQUILIBRE PHOSPHO-CALCIQUE ALIMENTAIRE CHEZ LE PORC

A. POINTILLART, L. GUEGUEN (1), J.M. GAREL (2)\*

(1) Station de Recherches de Nutrition, I.N.R.A. - C. N.R.Z. - 78350 Jouy-en-Josas

(2) Laboratoire de Physiologie du Développement - Université Pierre et Marie Curie - 9, quai St. Bernard - 75320 Paris Cedex 05

Divers troubles d'apparence osseuse sont observés dans les élevages porcins modernes. Bien que les besoins minima du Porc en phosphore, calcium et magnésium soient assez bien connus, des controverses subsistent encore dans la pratique de l'alimentation minérale et les aliments commerciaux sont en général très généreusement pourvus en minéraux, notamment en phosphore.

L'influence sur le squelette d'un excès relatif de phosphore, soit associé à un apport trop faible de calcium (céréales et tourteaux mal complétés en calcium), soit associé à un apport normal de calcium, mérite d'être étudiée de façon systématique chez le Porc. Il a déjà été montré sur le Chien (JOWSEY et LAFLAMME, 1972) qu'un excès continu de phosphore pouvait entraîner une baisse légère de la calcémie et provoquer un hyperparathyroïdisme secondaire. Plusieurs travaux récents mettent en cause l'excès alimentaire de phosphore dans l'apparition et l'évolution de l'ostéoporose chez l'Homme. La rhinite atrophique chez le Porc a été reliée par certains auteurs (LOGOMARSINO et al., 1974) à des modifications de la sécrétion parathyroïdienne résultant d'un déséquilibre phospho-calcique. Enfin, on a tendance pour éviter l'apparition du syndrome de la faiblesse des pattes chez le Porc à surcharger les rations en calcium et en phosphore et il n'est pas sûr, si l'on se réfère aux travaux de GRONDALEN (1974) que cela soit efficace d'une part et d'autre part il est possible que cela entraîne des modifications hormonales dont les répercussions sont inconnues à ce jour.

Les variations de la régulation hormonale des échanges osseux chez le Porc n'ont pas fait l'objet, jusqu'à présent, d'une exploration approfondie et systématique. Les travaux sur la parathormone et la calcitonine porcines sont peu nombreux et très récents. Ceux de LITTLEDIKE et coll. aux Etats-Unis et de O'RIORDAN et al. en Angleterre portent seulement sur l'isolement et la caractérisation de la PTH chez le Porc. Les variations physiologiques, ou provoquées par l'alimentation, du taux de PTH circulante n'ont pas encore été étudiées. Les données sont plus abondantes pour la calcitonine (CARE et al., ARNAUD, PENTO). Toutefois, aucun travail n'a porté jusqu'ici, sur l'influence de l'apport phospho-calcique alimentaire sur la calcitoninémie.

Le but à long terme des expériences que nous entreprenons est de vérifier chez le Porc le bien-fondé des diverses hypothèses déjà émises et de mesurer l'amplitude des répercussions d'un excès relatif de phosphore sur la régulation du métabolisme du calcium et sur l'état du tissu osseux. Ces résultats devraient, non seulement permettre de préciser les besoins phosphocalciques (et magnésiques) du Porc, mais aussi contribuer à la solution de problèmes nutritionnels et pathologiques concernant l'espèce humaine.

### I - MATERIEL EXPERIMENTAL ET METHODES D'ANALYSE,

Les deux expériences dont nous présentons les premiers résultats portent sur 8 porcs mâles Large-White en croissance, âgés de 70 à 85 jours au moment des premiers prélèvements, maintenus en cages à digestibilité et munis de cathéters dans la veine jugulaire pour permettre une collecte bi-quotidienne (3 et 7 heures après le repas du matin) d'échantillons de sang pour les dosages du calcium, du magnésium, du phosphore, de la parathormone et de la calcitonine.

Dans l'expérience I, les animaux recevaient pendant la première semaine l'aliment témoin (0,6 % de Ca, 0,6 % de P et 0,2 % de Mg), puis pendant les six semaines suivantes un aliment enrichi en phosphore (1,2 % de P, 0,8 % de Ca et 0,2 % de Mg).

\* Ce travail a été réalisé avec la collaboration technique de Colette COLIN.

Dans l'expérience II l'aliment témoin contenait 0,7 % de Ca, 0,6 % de P et 0,2 % de Mg et l'aliment appauvri en calcium distribué pendant 6 semaines contenait 0,1 % de Ca, 0,6 % de P et 0,2 % de Mg.

Les échantillons de sang ont été centrifugés à 4°C. La calcémie et la magnésémie ont été mesurées directement après dilution du plasma, la première par photométrie de flamme et la seconde par spectrophotométrie d'absorption atomique. La phosphorémie a été dosée par colorimétrie au phosphomolybdovanadate d'ammonium après minéralisation du plasma. La calcitonine et la parathormone ont été dosées par des méthodes radioimmunologiques. Nous avons eu recours à de la calcitonine porcine purifiée marquée à l'iode-125 et à des anticorps anti-calcitonine porcine produits sur des cobayes. Pour la parathormone, nous avons utilisé un système bovin anti PTH bovine purifiée, les anticorps étant produits par immunisation d'une chèvre contre la PTH bovine partiellement purifiée.

## II - RESULTATS

Le régime enrichi en phosphore et normal en calcium (rapport Ca/P de 0,7) provoque une augmentation significative de la magnésémie au moins pendant les deux premières semaines du régime expérimental (voir figure 2). Cette légère hypermagnésémie est accompagnée d'une élévation du taux de calcitonine très nette le matin ( $4,65 \pm 0,6$  ng/ml contre  $2,90 \pm 0,4$  dans la période témoin), moins nette le soir ( $3,61 \pm 0,3$  mg/ml contre  $2,85 \pm 0,3$  dans la période témoin). La calcémie le matin, n'est pas modifiée significativement, mais diminue le soir de façon très significative ( $10,77 \pm 0,16$  mg/100 ml au lieu de  $11,49 \pm$  dans la période témoin) (figure 1).

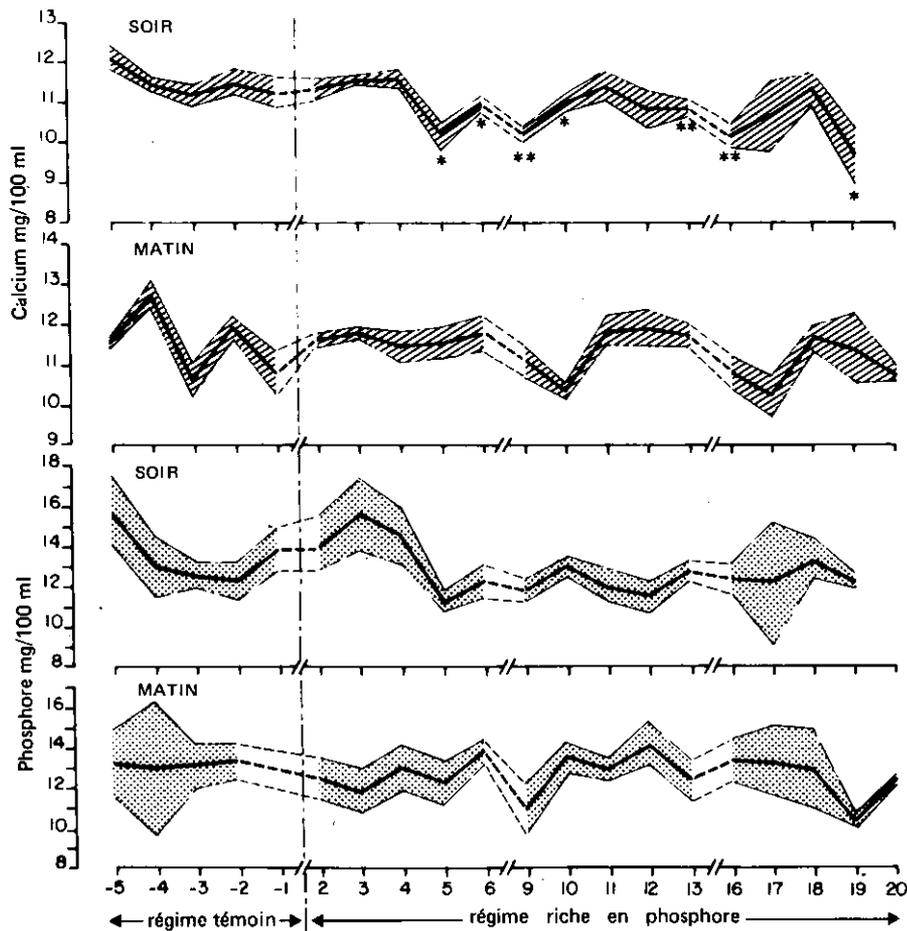


FIGURE 1

CALCIUM ET PHOSPHORE PLASMATIQUE DANS L'EXPERIENCE I

\*\* significatif/période témoin ( $P < 0.01$ )

\* idem,  $P < 0.05$

La calcitoninémie, élevée le matin, diminue significativement dans l'après midi ( $\Delta CT = 1,17 \pm 0,35 \text{ mg-P} < 0,01$ ). Le taux plasmatique de calcitonine n'est pas lié à la calcémie, mais varie parallèlement à la magnésémie (corrélation significative  $r = 0,67, P < 0,01$ ). Toutefois, il faut remarquer que la calcémie du soir reste toujours significativement inférieure à celle du matin ( $\Delta Ca = -0,59 \pm 0,18 \text{ mg}/100 \text{ ml}, P < 0,01$ ). Ainsi une augmentation postprandiale de 20 % de la magnésémie induit un triplement de la calcitoninémie. La phosphorémie (fig. 2) est peu modifiée malgré une certaine tendance à diminuer au cours de la journée. De même, le taux de parathormone est peu influencé par le régime riche en phosphore, mis à part un pic de PTH très net le 11ème jour sur trois animaux et correspondant à un abaissement de sécrétion de calcitonine (fig. 3).

Après deux semaines du régime expérimental, la magnésémie et la calcitoninémie tendent à revenir aux valeurs obtenues durant la période témoin.

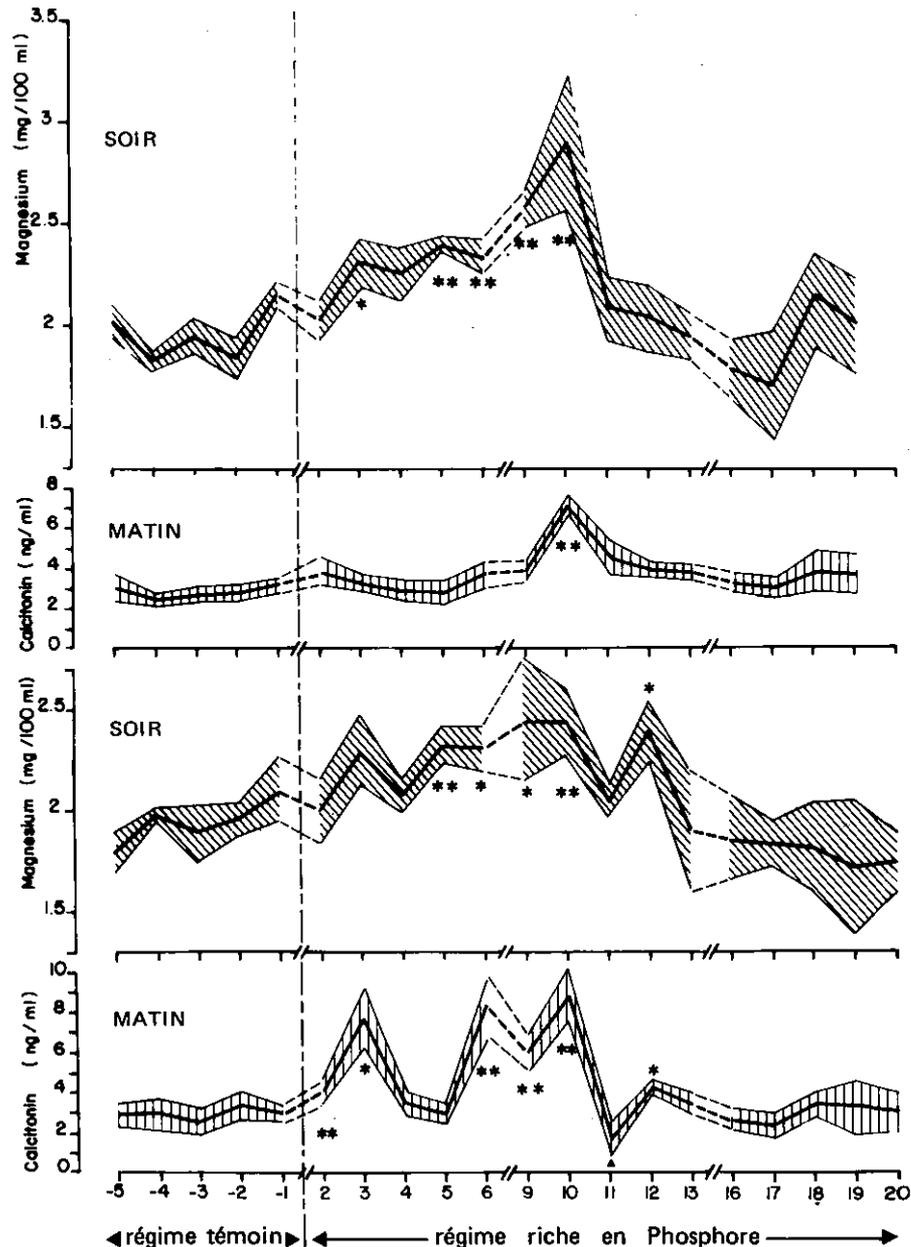


FIGURE 2

CALCITONINE ET MAGNESIUM PLASMATIQUES DANS L'EXPERIENCE I

- \*\* significatif/période témoin ( $P < 0,01$ )
- \* idem,  $P < 0,05$
- ▲ significatif/période témoin ( $P < 0,05$ )

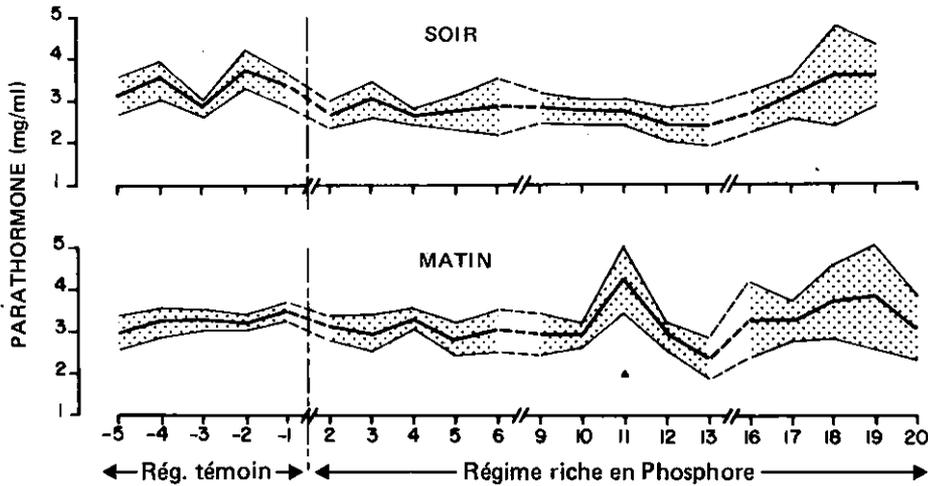


FIGURE 3

TENEUR EN PARATHORMONE DU PLASMA DANS L'EXPERIENCE I

▲ P < 0,05/période témoin pour 3 porcs seulement.

Le régime très pauvre en calcium et normal en phosphore (Ca/P de 0,2 ) provoque (fig. 4) rapidement un abaissement de la calcémie, non significatif le matin (10,55 mg/100 ml contre 10,98 dans la période témoin), mais significatif le soir (10,28 mg/100 ml contre 11,47). La calcémie du soir est significativement inférieure à celle du matin ( $\Delta \text{Ca} = 0,33 \pm 0,11 \text{ mg/100 ml}$ ,  $P < 0,01$ ).

La moyenne globale de la teneur en calcitonine du plasma est abaissée significativement par rapport à la période témoin ( $3,16 \pm 0,14 \text{ mg par ml}$  contre  $5,10 \pm 0,53$ ,  $P < 0,01$ ) (voir fig. 5). La calcitoninémie du soir est supérieure à celle du matin pendant la période pauvre en calcium ( $\Delta (\text{CT}) = 0,44 \pm 0,21 \text{ mg par ml}$ ,  $P < 0,05$ ).

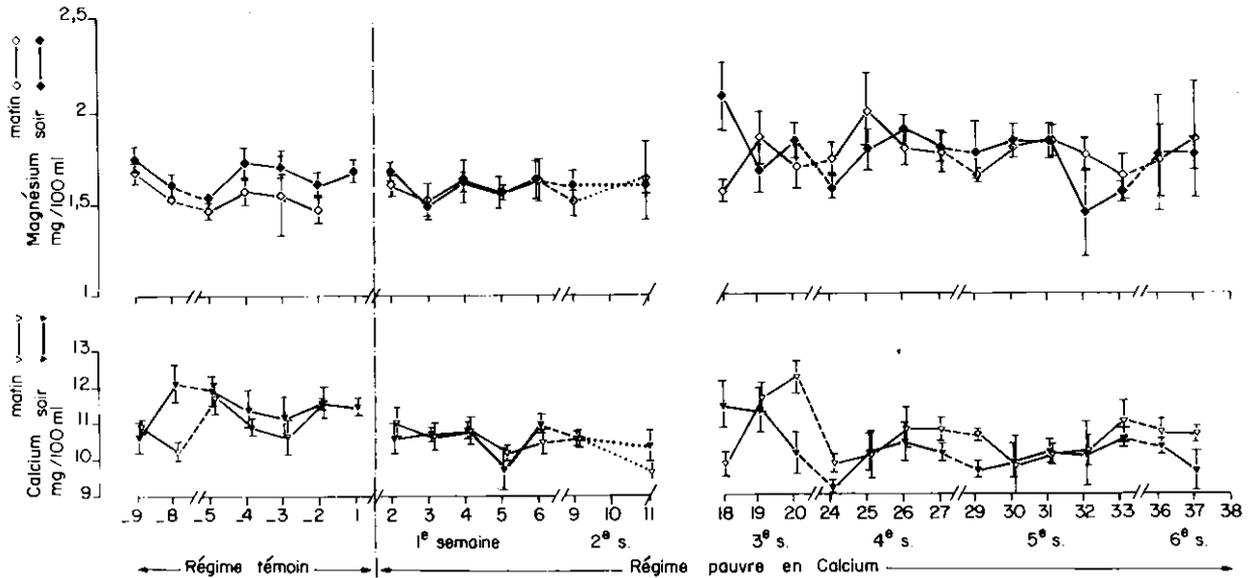


FIGURE 4

CALCEMIE ET MAGNESEMIE DANS L'EXPERIENCE II

Bien que la moyenne globale de la teneur en parathormone du plasma durant la période expérimentale ne diffère pas significativement de celle obtenue durant la période témoin ( $2,48 \pm 0,04 \text{ mg par ml}$  contre  $2,71 \pm 0,07$ ) il existe une corrélation négative significative entre le taux de PTH et la calcémie, le matin, durant les deux premières semaines ( $r = 0,66$ ,  $P < 0,05$ ), ainsi qu'entre les taux de PTH et de calcitonine, le matin, durant toute la période expérimentale ( $r = 0,34$ ,  $P < 0,01$ ).

Au bout de deux semaines après l'introduction du régime pauvre en calcium, la calcémie remonte progressivement plus rapidement le soir que le matin, et la corrélation Ca-PTH disparaît. Parallèlement, la calcitoninémie augmente, particulièrement le matin ( $P < 0,01$ ), mais aussi le soir ( $P < 0,05$ ). Simultanément, on observe une augmentation significative ( $P < 0,01$ ) de la magnésémie par rapport à la période témoin ( $1,76 \pm 0,03$  mg/100 ml contre  $1,55 \pm 0,04$ ) et le soir ( $1,80 \pm 0,04$  mg/100 ml contre  $1,66 \pm 0,02$ ). Cependant, il n'existe pas de corrélation significative entre magnésémie et calcitoninémie.

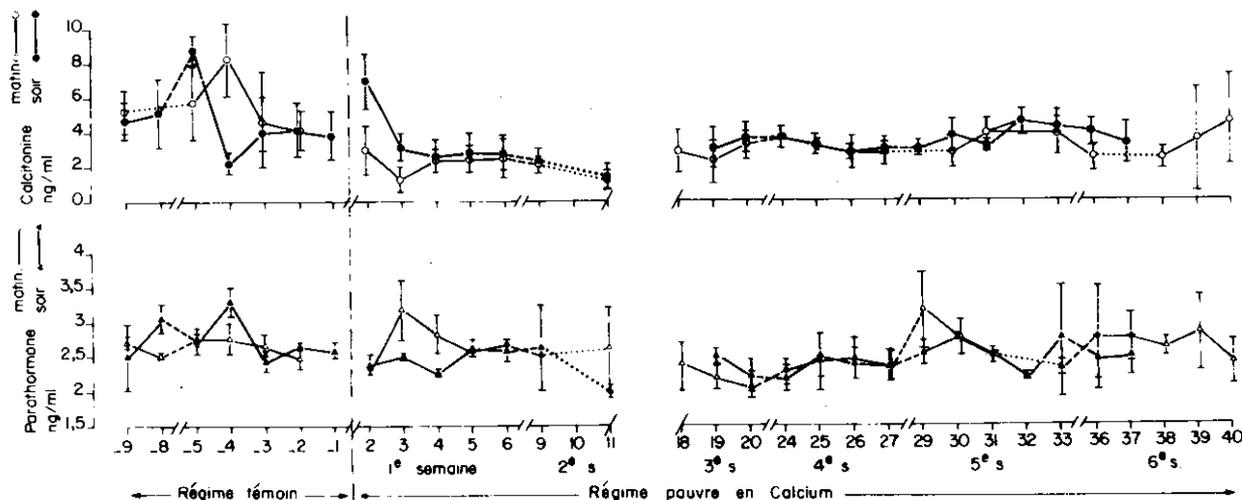


FIGURE 5

TAUX PLASMATIQUES DE CALCITONINE ET DE PARATHORMONE DANS L'EXPERIENCE II

### III — DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Les résultats des dosages minéraux et hormonaux sanguins que nous avons présentés doivent être complétés par l'étude chimique, histologique et microradiographique des os de ces mêmes animaux. Il faut rappeler, en effet, que la parathormone (PTH) et la calcitonine (CT) sont deux hormones antagonistes vis-à-vis de la calcémie, la parathormone étant hypercalcémisante par mobilisation du calcium de l'os, la calcitonine étant hypocalcémisante en empêchant cette mobilisation. En fait, seule la confrontation de tous ces paramètres permettra de discuter et d'interpréter l'influence d'un excès relatif de phosphore sur la régulation du métabolisme phospho-calcique chez le Porc. Cependant, quelques conclusions intéressantes peuvent déjà être tirées des premiers résultats obtenus.

Dans les deux expériences, l'excès relatif de phosphore entraîne une calcémie significativement abaissée le soir. Dans le premier cas (régime normal en calcium), il semble que ce soit l'hypercalcitoninisme du matin (en relation avec l'hypermagnésémie) qui déclenche l'hypocalcémie du soir; dans le deuxième cas (régime pauvre en calcium), l'hypocalcémie est sans doute surtout due à l'apport calcique insuffisant. Cependant, il faut remarquer que la calcitonine est en partie responsable de cette baisse de la calcémie puisque son taux est plus élevé le soir que le matin; par contre, nous n'avons pas d'hypercalcitoninisme comparativement à la période témoin.

Dans l'expérience avec le régime riche en phosphore, il semble y avoir adaptation puisque la calcémie (et la magnésémie) revient vers la normale au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine, alors que, dans la 6<sup>ème</sup> semaine de régime très pauvre en calcium, elle reste significativement inférieure à la calcémie de contrôle. En résumé, l'excès relatif de phosphore est beaucoup moins grave dans un cas que dans l'autre. Chez d'autres espèces, l'excès relatif de phosphore est connu pour accroître la vitesse de résorption osseuse ce qui, selon certaines hypothèses, serait causé par un hyperparathyroïdisme secondaire. Il est trop tôt pour conclure au niveau osseux chez le Porc. Néanmoins, après 6 semaines, nous n'avons pas constaté d'hyperparathyroïdisme (à l'abattage PTH - 3mg/ml contre 3.3 mg/ml dans la période témoin). Il est probable que deux phénomènes distincts : apport élevé en phosphore, apport élevé en magnésium se soient concurrencés, l'apport élevé en magnésium ayant prédominé. En effet, le magnésium en excès est connu pour inhiber la sécrétion parathyroïdienne (MASSRY et al., 1970) et dans nos deux expériences, cette sécrétion reste stable, peut-être cela est-il dû au fait que l'apport alimentaire de magnésium reste constant et élevé (0.2%)

Il semble aussi que chez le Porc, si l'on compare les données sur la calcitonine des expériences I et II, la calcitonine joue un rôle plus important que la parathormone. Certaines données semblent montrer qu'un phénomène de "feed back" pourrait exister entre la parathormone et la calcitonine (pic PTH du 11ème jour dans l'expérience I coïncidant avec une chute de la CT, corrélation PTH-CT dans l'expérience II). Toutefois, la corrélation existant à un moment donné dans l'expérience II entre la parathormone et la calcémie, montre malgré tout que chez le Porc la parathormone intervient même si elle le fait de manière discrète. On constate une étroite corrélation entre les variations de la magnésémie et celle de la calcitoninémie chez le Porc au cours de ces deux essais; cependant, il faut signaler que tant les régimes témoins que les autres étaient très riches en magnésium (environ 3 fois les recommandations minimales) et on doit se demander si les phénomènes observés se reproduiraient avec des teneurs en Mg voisines des recommandations (0.10 % par exemple). Ce fait et celui déjà décrit auparavant (inhibition de l'activité parathyroïdienne) méritent d'être étudiés ultérieurement afin, d'ajuster éventuellement les besoins en Mg du porc notamment en fonction des apports phosphocalciques. La sensibilité apparente de la sécrétion de calcitonine à la magnésémie, chez le Porc en croissance, reste un phénomène intéressant du point de vue zootechnique ; les rations habituelles, souvent très riches en Mg pourraient stimuler la sécrétion de CT et inhiber la résorption osseuse normale; il pourrait en découler un "turn-over" osseux perturbé dont on connaît mal encore toutes les conséquences.

Dans les deux cas, il semble que la première quinzaine du nouveau régime soit une période critique : hypercalcitoninisme lié à l'hypermagnésémie dans le premier cas, corrélation calcémie-taux de PTH, abaissement de la calcitoninémie et délai d'apparition d'une nette hypocalcémie, dans le deuxième cas; on peut penser qu'il s'agit d'un délai d'adaptation au nouveau régime et qu'ensuite interviendraient d'autres mécanismes régulateurs que les seuls mécanismes hormonaux. Cela se traduit dans l'expérience I par le retour à la normale de la calcitoninémie et de la magnésémie et dans l'expérience II par la remontée du taux de CT vers des valeurs proches de la normale.

En conclusion, les deux régimes étudiés, notamment le régime très pauvre en calcium, sont sans doute peu courants dans l'alimentation des élevages porcins modernes. Ils constituent, cependant, des cas extrêmes dont l'étude permet de mesurer l'amplitude possible des variations hormonales et les facultés d'adaptation de l'animal.

## REMERCIEMENTS

A Catherine BRIAND, pour les graphiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- CARE A.D., BELL N.H. and BATES R.F.L., *J. Endocr.*, **51**, 381-386, 1971.
- GRØNDALEN T., *Acta Vet. Scand.*, **15**, 147-169, 1974.
- LAFLAMME G.H. and J. JOWSEY, *J. Clin. Invest.*, **51**, 2834-2840, 1972.
- LITTLEDIKE E.T., ARNAUD C.D., WHIPP S.C., *Proc. Soc. Expl. Biol. Med.*, **139**, 428-433, 1972.
- LITTLEDIKE E.T. and C.D. HAWKER, *Endocrinology*, **81**, 261-266, 1966.
- LOGOMARSINO J.V., W.G. POND, L. KROOK, D. KIRTLAND, *J. Anim. Sci.*, **39**, 544-549, 1974.
- MASSRY S.G., COBURN J.W., KLEEMAN C.R., *J. Clin. Invest.*, **49**, 1619-1629, 1970.
- PENTO J.T., *J. Anim. Sci.*, **39**, 885 - 888 - 1974.
- WOODHEAD J.S., O'RIORDAN J.L.H., KEUTMANN H.T., STOLTZ M.L., DAWSON B.F., NIALL H.D., ROBINSON C.J., POTTS Jr. J.T., *Biochemistry*, **10**, 2787-2792, 1971.