

98003

LA CARENCE EXPÉRIMENTALE EN VITAMINE "D" CHEZ LE PORC

A. POINTILLART *

I.N.R.A. - Station de Recherches de Nutrition - 78350 JOUY-EN-JOSAS

INTRODUCTION ET RAPPEL (1)

Les aliments porcins sont généralement très riches en calcium, en phosphore, en vitamine D et les carences en minéraux ou en vitamine D sont donc assez rares dans les conditions classiques d'élevage.

Il n'est pas certain, a priori, que les dépassements des recommandations en Ca, P, Mg, vitamine D, etc. soient bénéfiques. Ainsi, la surcharge en magnésium pourrait stimuler la sécrétion d'une hormone (la calcitonine) qui inhibe le renouvellement du calcium osseux. Notre laboratoire essaie de redéfinir les normes en la matière en utilisant diverses méthodes comme la réalisation de carences expérimentales en minéraux ou en vitamine D et l'étude des conséquences sur l'intestin, sur l'os, sur le rein, sur la régulation hormonale.

Trois hormones essentielles agissent sur l'homéostasie calcique : la parathormone (PTH), la calcitonine (CT) et un dérivé de la vitamine D, le 1.25 (OH)₂D (1.25 dihydroxycholécalférol). Les organes cibles de ces hormones sont l'intestin, l'os et le rein. Ainsi, le 1.25 (OH)₂D agit sur la muqueuse intestinale (surtout au niveau duodénal) en provoquant la synthèse d'une protéine de transport du calcium : la CaBP. La parathormone peut sans doute stimuler l'absorption intestinale, mais vraisemblablement par l'intermédiaire du 1.25 (OH)₂D et de la CaBP et cependant la restriction calcique alimentaire entraîne une adaptation intestinale même chez le Porc parathyroïdectomisé (FOX et al., 1977). Nos résultats récents semblent également montrer que l'augmentation des capacités d'absorption est possible (POINTILLART et THOMASSET, 1979) en carence calcique sans l'intermédiaire d'une réaction parathyroïdienne (POINTILLART et al., 1979b). Les interactions PTH-vitamine D sont également mal connues au niveau osseux : la parathormone serait nécessaire à l'efficacité du 1.25 (OH)₂ D₃ dans la résorption, alors que seule elle pourrait stimuler ce processus. La calcitonine est une hormone antagoniste des deux autres et son rôle principal, notamment chez le Porc, est d'éviter l'hypercalcémie post-prandiale (SWAMINATHAN et al., 1973 ; COOPER et al., 1978) : l'arrivée du calcium dans l'estomac déclenche une sécrétion de calcitonine. La CT agit en bloquant la sortie du calcium de l'os (résorption).

L'étude de l'influence du régime alimentaire et en particulier de celle de la carence en vitamine D est donc essentielle pour préciser ces mécanismes dans l'espèce porcine et pour ajuster éventuellement les besoins en vitamine D.

Nous présentons ici une synthèse de trois expériences sur la carence expérimentale en vitamine D dont une partie a déjà été publiée sous une autre forme (voir bibliographie) et l'autre fait l'objet de travaux en cours et de collaborations nombreuses (cf. bibliographie).

BUT DES EXPÉRIENCES, MATÉRIEL ET MÉTHODES

1 - Buts

Expérience I : Carence en vitamine D et cinétique des hormones, hypocalcémiant (CT) et hypercalcémiant (PTH). Effet sur la CaBP intestinale et les concentrations plasmatiques de

(*) Avec la collaboration technique de Colette COLIN

(1) Voir schémas 1 et 2 en annexe, page 344.

calcium, phosphore et 25 OH D₃ en comparaison avec des porcs normaux. Effet de la durée de la carence sur la composition minérale des os. Conséquences de la carence sur l'ossification, étude en microscopie électronique à balayage de l'os maxillaire.

Expérience II : Effets comparés du sulfate de D₃ et de la vitamine D₃ sur la carence en vitamine D. Étude de la minéralisation osseuse. Effets sur les concentrations plasmatiques de Ca, P, PTH, 25 OH D₃ et phosphatases alcalines et sur l'hydroxyprolinurie.

Expérience III : Effet de la suppression de la synthèse rénale du 1.25 (OH)₂D (1) sur les concentrations plasmatiques de Ca, P, PTH et d'urée.

2 - Animaux

Une cinquantaine de porcs ont été utilisés, provenant en partie de cinq portées rachitiques produites à partir de truies gestant et allaitant à l'obscurité sans apport de vitamine D dans l'aliment, ni pour la mère, ni pour les jeunes après sevrage et jusqu'à la fin des expériences. Les apports phospho-calciques étaient normaux : Ca 0,7 à 1 % ; P 0,6 à 0,9 %. Le régime carencé était à base de caséine et/ou de levures d'alcanes (25 %) l'énergie étant fournie essentiellement par de l'amidon de maïs (50 %). Les porcs témoins recevaient les mêmes apports phosphocalciques, 2500 u.i. de vitamine D₃/kg avec un régime courant maïs-soja.

Dans l'expérience I, la cinétique des hormones CT et PTH a été suivie sur un mois environ, soit sur deux porcs carencés âgés d'un mois, soit sur deux porcs carencés âgés de deux mois. Les mesures de la CaBP dans le duodénum, le jéjunum et l'iléon et celles de 25 OH D₃ dans le plasma ont été faites à l'abattage sur 13 porcs carencés et sur 13 porcs témoins âgés de 3 mois environ.

Dans l'expérience II, 18 porcs carencés répartis en trois lots, ont reçu, pendant 40 jours, soit 100 u.i./jour de vitamine D₃ (lot D) ou de sulfate de D₃ (lot S), soit aucun apport (lot 0) ; ensuite, pendant les 10 jours précédant l'abattage, la dose a été doublée.

Dans l'expérience III, 5 porcs en croissance ont été néphrectomisés bilatéralement par J.-P. LAPLACE et recevaient un régime normal "croissance".

3 - Méthodes et critères

— Les prélèvements sanguins ont eu lieu soit à la saignée lors de l'abattage, soit à l'aide de cathéters dans la veine jugulaire (expérience I) ou dans la veine rénale (expérience III) pour les études cinétiques, les autres ayant lieu par ponction dans la veine cave.

— Les dosages de Ca, P, PTH, CT ont été déjà décrits (POINTILLART et al., 1979).

— Les minéraux et les cendres de l'os ont été mesurés sur un métatarsien sec non dégraissé (expérience I) ou le péroné (expérience II) après calcination.

— L'histologie osseuse sur l'os alvéolaire (expérience I) a été décrite par DACULSI et al., (1978).

— Des radiographies des tibias (expérience II) ont servi aux mesures planimétriques permettant d'évaluer la densité osseuse et l'épaisseur de la corticale diaphysaire (partie étroite et médiane de l'os).

— L'hydroxyproline est un acide aminé provenant de l'hydrolyse du collagène, lequel constitue l'essentiel de la trame protéique de l'os. En général, toute ostéolyse (ou résorption osseuse) se manifeste par une excrétion urinaire d'hydroxyproline. L'hydroxyproline a été mesurée par colorimétrie dans les urines de deux jours sur deux porcs de chaque lot dans l'expérience II.

(1) 1.25 (OH)₂ D₃ ou 1.25 DHCC : abréviation de 1.25 dihydroxycholécalférol.

— La phosphatasémie (phosphatases alcalines) sert d'indicateur à la fixation des minéraux par l'os : les phosphatases de l'os hydrolysent les esters phosphoriques du plasma permettant la précipitation du phosphate tricalcique et ainsi la formation de l'hydroxyapatite.

— Dans l'expérience II, la phosphatasémie et l'hydroxyprolinurie ont été dosées par Mlle LE BOULCH et al. Les valeurs de référence utilisées proviennent d'autres mesures réalisées sur des porcelets d'âge comparable (POINTILLART et al., 1979b ; METEL, 1979).

— Le 25 OH D₃ (25 hydroxycholecalciférol ou 25 OH vitamine D₃) est un métabolite de la vitamine D synthétisé par le foie. Son dosage au niveau de la circulation générale sert à évaluer l'état vitaminique D. Le dosage de 25 OH D₃ plasmatique et de la CaBP intestinale ont été déjà décrits (THOMASSET et al., 1979).

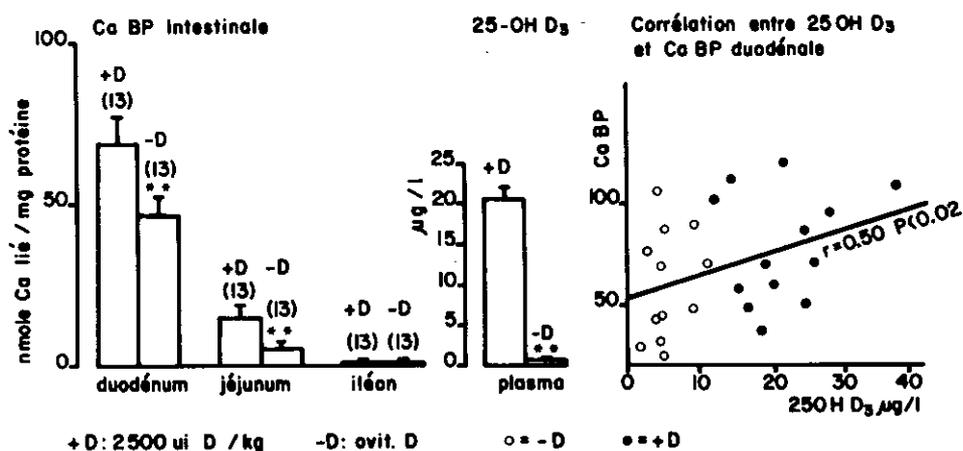
RÉSULTATS ET COMMENTAIRES

1 - Absorption intestinale

La carence en vitamine D provoque la disparition complète du 25 OH D₃ circulant, preuve de la réalité de la carence (fig. 1).

FIGURE 1

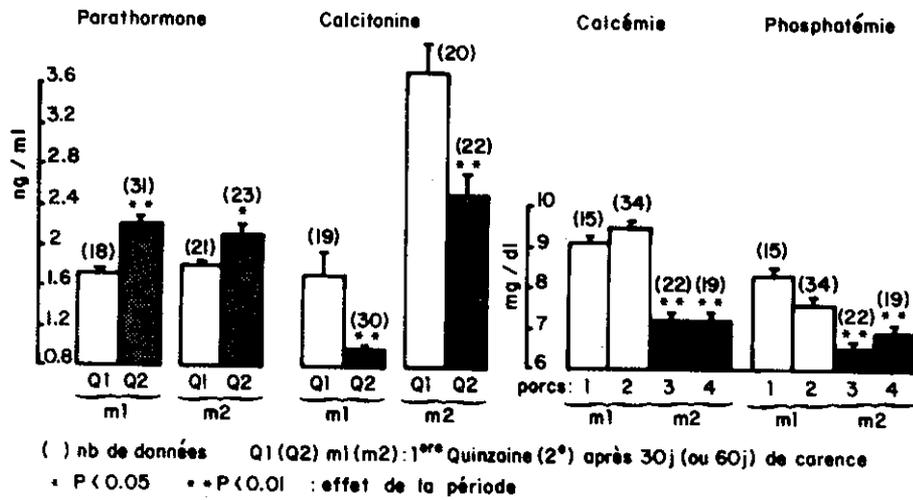
Carence en vitamine D et absorption intestinale, expérience 1.



La "calcium-binding protein" (CaBP) décroît de 33 % dans le duodénum et de 71 % dans le jéjunum et reste indétectable dans l'iléon (fig. 1). Il existe une corrélation significative entre le niveau plasmatique de 25 OH D₃ et la CaBP dans la muqueuse intestinale (fig. 1). Ces faits confirment la dépendance de la CaBP vis-à-vis de l'apport alimentaire de D₃ chez le Porc. La carence entraîne une malabsorption des minéraux qui se traduit par une hypocalcémie, une hypophosphatémie et une hypomagnésémie. Les chutes de la calcémie et de la phosphatémie sont plus grandes après 3 mois qu'après 2 mois de carence (fig. 2). L'hypocalcémie importante (<8 mg/dl) ne survient qu'au-delà de 2 mois d'âge (soit en fait un mois de carence réelle, car il est vraisemblable que durant le mois d'allaitement la mère fournit de la vitamine D sur ses réserves hépatiques). L'apparition de l'hypophosphatémie est plus précoce que celle de l'hypocalcémie.

FIGURE 2

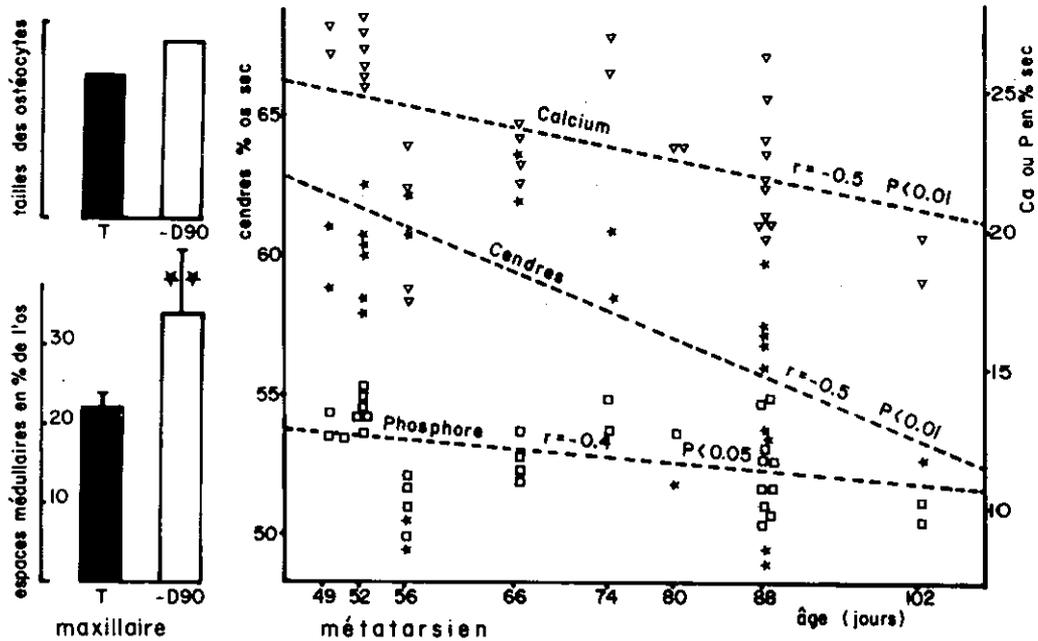
Durée de la carence en vitamine D et concentrations plasmatiques de PTH, CT, Ca, P chez le porcelet, expérience 1.



2 - Minéralisation osseuse

FIGURE 3

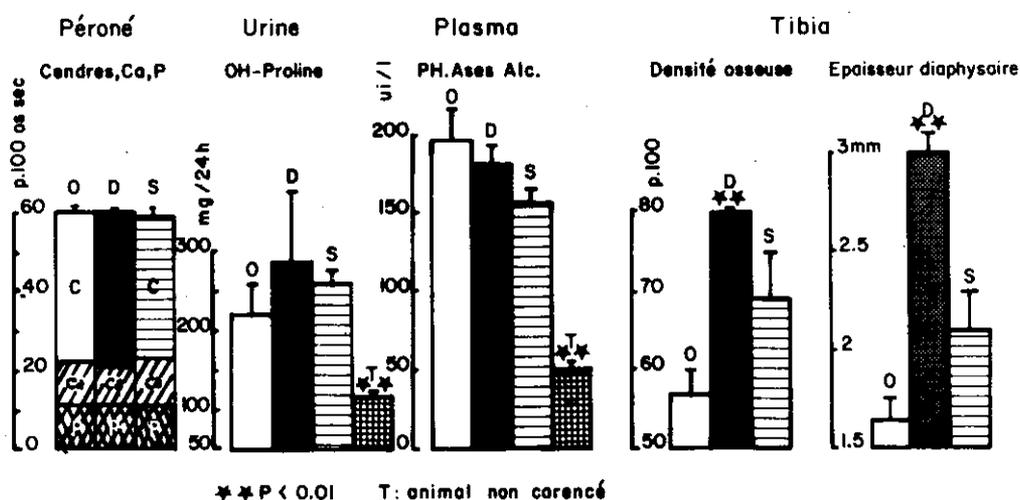
Carence en vitamine D et minéralisation osseuse (métatarsien, maxillaire), expérience 1.



Dans l'expérience 1 (fig. 3) la carence entraîne une chute légère et progressive du calcium, du phosphore et des cendres d'os. Les travaux histologiques montrent un accroissement des espaces médullaires (fig. 3) par rapport aux témoins. L'ensemble de ces résultats traduit une déminéralisation intense. Dans cette expérience, on observe à la fois une réaction des parathyroïdes visant à mobiliser le calcium osseux et une réduction de la sécrétion de calcitonine (fig. 2), ce qui va dans le sens d'une stimulation de l'ostéolyse. La taille des ostéocytes (responsables d'un certain type d'ostéolyse) a tendance à augmenter, mais cet accroissement n'est pas significatif (fig. 3).

FIGURE 4

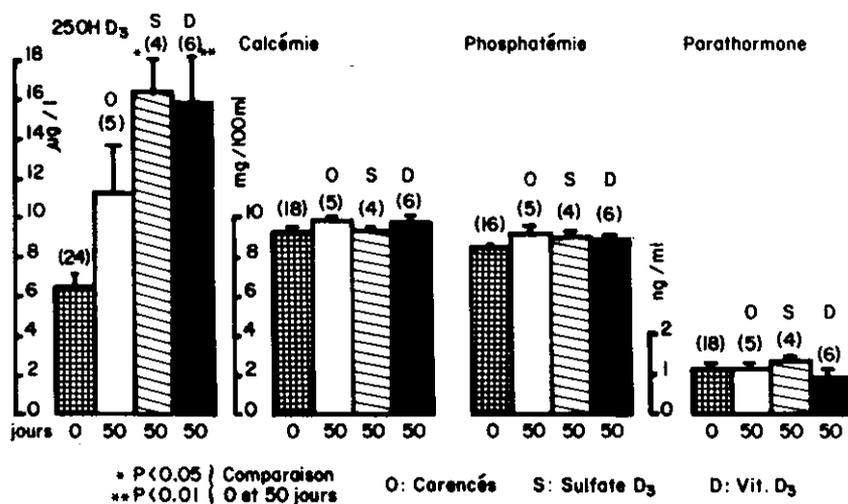
Effets comparés de la vitamine D₃ (D), du sulfate de vitamine D₃ (S) sur la minéralisation osseuse de porcelets carencés en vitamine D (O) dès le sevrage pendant 50 jours, expérience 2.



Dans l'expérience II, par contre, on n'observe pas de diminution de la teneur en minéraux de l'os sec, mais une importante hydroxyprolinurie, signe d'un accroissement de la résorption (fig. 4). La composition minérale des os n'est donc pas un critère suffisant pour apprécier la déminéralisation, puisque les mesures morphométriques (densité osseuse, épaisseur corticale du tibia), ainsi que les clichés radiographiques montrent un effet très significatif de l'apport de vitamine D₃ et un effet moindre de la forme sulfo conjuguée (fig. 4). Par contre, l'effet du sulfate de D₃ sur le 25 OH D₃ dans le plasma est comparable à celui de la vitamine D₃ libre. Dans cet essai, la carence en vitamine D a entraîné une réduction moins drastique du 25 OH D₃ que dans l'expérience I (fig. 1 et 5) et n'a pas provoqué d'hypocalcémie ou d'hypophosphatémie, ni de réaction parathormonale (fig. 5).

FIGURE 5

Effets de 50 jours de carence en vitamine D sur les concentrations plasmatiques de 25-OH D₃, de calcium, de phosphore et de parathormone, expérience 2.



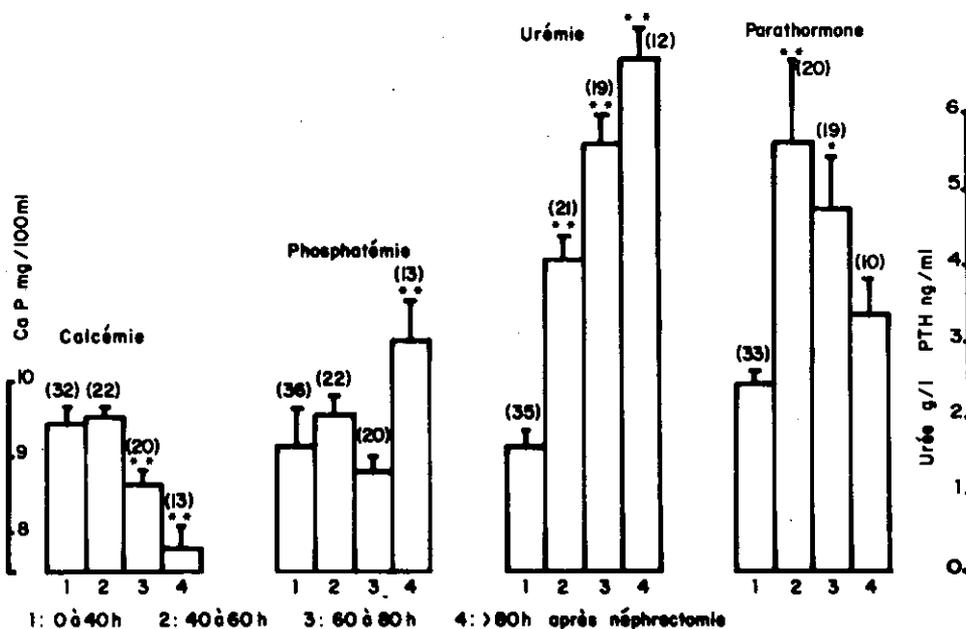
La carence en vitamine D de l'expérience II était moins grave que dans l'expérience I si l'on s'en tient aux critères plasmatiques ou à certains critères osseux (composition minérale); cependant, l'ossification a été sévèrement affectée comme le montrent les mesures planimétriques des tibias et la sévère hyperphosphatémie (x3, x4 par rapport à des animaux sains) (fig. 4). Le doublement de la dose quotidienne de vitamine D administrée durant les dix derniers jours ne change ni la calcémie, ni la phosphatémie, dans l'expérience II.

3 - Interactions hormonales

Dans l'expérience I, la carence d'apport en vitamine D déclenche une légère augmentation au cours du temps de la sécrétion de parathormone et corrélativement une diminution (plus importante) (fig. 2) de la calcitonine (corrélation CT-PTH, $r = -0,74$, calcul sur 35 moyennes journalières, $P < 0,01$). Ni la CT, ni la PTH, dans cet essai, ne sont corrélées avec les valeurs de la calcémie et donc il est possible de conclure à une interaction directe entre calcitonine et parathormone. La calcitonine semble également être plus sensible que la parathormone : Δ PTH = +0.3 à +0.5 ng/ml), tandis que Δ CT = -0.7 à -1.2 ng/ml. Dans l'expérience II, la PTH n'a pas varié (fig. 5) entre le début de l'expérience et la fin, que les animaux aient ou non reçu un supplément de vitamine D. Par contre, dans l'expérience III (fig. 6), la suppression forcée, par ablation des deux reins, de la synthèse du 1.25 DHCC, entraîne une réaction parathormonale tardive (40 heures après l'opération), mais très importante ($\times 2$ par rapport aux 40 premières heures); cette réaction persiste au-delà de 60 heures, mais n'est plus significative après 80 heures. L'hyperphosphatémie et l'hyperurémie résultent de l'absence d'élimination urinaire (fig. 6). Les expériences I et III montrent une interaction négative entre vitamine D et parathormone : la PTH augmente quand la vitamine D diminue. Ces deux hormones sont hypercalcémiantes et réagissent à une baisse de la calcémie (hypocalcémie) en agissant sur l'os et/ou l'intestin. Dans l'expérience I, l'hypocalcémie est sévère entre 2 et 3 mois de carence ($>30\%$); en regard, la hausse de PTH ($>20\%$) apparaît modérée; dans l'expérience III l'hyperparathyroïdisme précède l'hypocalcémie de 20 heures. Ces résultats permettent d'envisager une interaction directe entre la vitamine D et la parathormone sans l'intermédiaire du stimulus hypocalcémique. La carence en vitamine D supprime le 1.25 dihydroxycholecalciférol (1.25 DHCC), ce qui déclenche vraisemblablement une sécrétion de parathormone.

FIGURE 6

Carence en vitamine D provoquée par néphrectomie effet sur Ca, P, urée, PTH plasmatiques, expérience 3.



Dans l'expérience I, l'hypomagnésémie est très importante ($>50\%$) comparée à l'hypocalcémie (10 à 30 % selon le stade de la carence) de même que la chute du magnésium osseux (35 %) est plus grande que celle du calcium (11 %). Ces faits sont à relier avec la faiblesse de la réaction parathyroïdienne : l'accroissement constaté est en effet modeste et les maxima atteints ne dépassent pas les valeurs connues chez des porcelets sains d'âge comparable. Ceci s'expliquerait par le fait que le magnésium est indispensable à la synthèse, la sécrétion et l'action de la parathormone (cf. POINTILLART et GUEGUEN, 1978). Par contre, dans l'expérience II où la carence en vitamine D est moins prononcée, la magnésémie est normale comme le sont la calcémie et la phosphatémie (fig. 5).

Les variations hormonales rencontrées dans la carence d'origine alimentaire paraissent peu importantes en regard de la gravité de certains symptômes clinique (maigreur, inappétence, déformations osseuses, mortalité).

DISCUSSION ET CONCLUSION

1 - Valeur des critères plasmatiques

L'évolution de la calcémie, de la phosphatémie et même de la phosphatasémie ne nous semble pas en rapport direct avec la gravité des troubles osseux. L'hypocalcémie sévère est tardive, l'hypophosphatémie est plus précoce (exp. I), mais hypocalcémie et hypophosphatémie peuvent être absentes, bien que la raréfaction osseuse soit patente à l'examen radiographique (exp. II). La vitamine D₃ libre ou sulfo-conjuguée ont modifié significativement la morphométrie osseuse (exp. II) (fig. 4), mais n'ont changé ni la phosphatémie, osseuse ni la calcémie, ni la phosphatasémie, ni l'hydroxyprolinurie.

Par contre, le 25 OH D₃ semble constituer un meilleur indice de la carence. Ainsi, dans l'expérience I, il ne subsiste qu'en quantités très faibles dans le plasma, tandis que les cendres osseuses ont diminué (ce qui constitue un élément du diagnostic de rachitisme). Dans l'expérience II (fig. 5), l'apport vitaminique D (sulfate ou non) a entraîné à la fois des modifications osseuses significatives et une élévation importante (> 150 %) du 25 OH D₃, par rapport au début de l'expérience, mais non significative par rapport au lot carencé du même âge. Il est probable que le dosage du 1.25 (OH)₂ D₃, seul métabolite actif de la vitamine D sur l'os et l'intestin, donnerait une meilleure indication. Les animaux longtemps privés de vitamine D convertissent sans doute beaucoup plus activement le 25 OH D₃ en 1.25 (OH)₂ D₃ que ne le feraient des animaux sains, ce qui réduit donc la quantité circulante de 25 OH D₃ et explique, en partie, que les trois lots aient des niveaux comparables (figure 5).

La phosphatasémie et l'hydroxyprolinurie sont des indicateurs grossiers de la carence permettant de distinguer des animaux carencés d'animaux sains (fig. 4) mais non d'évaluer le degré de carence : l'apport de 100 u.i./jour ne les modifie pas significativement, alors que les effets sur l'os et le 25 OH D₃ sont très nets.

De tout ce qui précède, il ressort que les critères plasmatiques peuvent permettre le diagnostic de carence seulement quand celle-ci est importante, mais qu'ils ne suffisent pas à caractériser le degré de la carence (ou de la subcarence).

2 - Critères osseux

La carence en vitamine D agit sur l'os à trois niveaux :

- elle diminue la formation de la matrice osseuse en agissant sur les ostéoblastes (cellules de synthèse osseuse) ;
- elle inhibe la minéralisation du tissu ostéoïde (tissu servant de support à l'apposition des cristaux d'os ou apatite) ;
- elle augmente la résorption ostéoclastique (les ostéoclastes sont les cellules osseuses qui "digèrent" l'os).

Dans les expériences I et II, nous retrouvons ces conséquences, mais pas toujours dans leur ensemble.

Dans l'expérience I, la chute du calcium osseux peut résulter autant d'une résorption accrue que d'une accréation diminuée. Il y a réellement rachitisme puisque les cendres ont diminué ; toutefois, cette diminution est faible : 10 à 15 %. Dans l'expérience II, l'hyperphosphatasémie témoigne d'une mauvaise accréation et l'hyperhydroxyprolinurie d'une très importante résorption, tandis que la composition en minéraux des os est inchangée. Il y a donc raréfaction osseuse (l'os présent est normal mais il y en a moins par unité de volume) ou, autrement dit, ostéoporose. Cette ostéoporose coexiste avec le rachitisme, puisque les radiographies montrent des défauts importants d'ossification de la zone métaphysaire (zone de cartilage de croissance) des tibias. De ces expériences, il faut retenir que la composition minérale osseuse (Ca, P, cendres) ne reflète pas la gravité de la carence et qu'il est préférable de faire appel à des mesures morphométriques : densité osseuse, aspects histologiques.

3 - Besoins en vitamine D

La détermination du besoin optimal en vitamine D est difficile puisqu'il peut varier avec les critères utilisés. Ainsi, l'apport de 100 u.i. par jour modifie significativement le témoin plasmatique de l'activité vitaminique D (25 OH vitamine D₃) jusqu'à restaurer un niveau normal (expérience II) sans influencer cependant sur la teneur en Ca et P de l'os ou du plasma, alors que phosphatasémie et hydroxyprolinurie, extrêmement élevées, indiquent la persistance de troubles osseux importants.

L'apport de 2500 u.i./kg de régime (expérience I) permet sans doute une bien meilleure absorption intestinale si l'on se réfère à la calcémie ou à la synthèse intestinale de la protéine de transport du calcium (CaBP), mais des animaux carencés en vitamine depuis leur naissance présentent un taux encore très important de CaBP au bout de trois mois. Le porc semble donc assez résistant à la carence en vitamine D, ce que nous avons aussi constaté avec la carence en calcium (POINTILLART et al., 1979b).

La comparaison de l'efficacité du sulfate de vitamine D₃ et de la vitamine D₃ libre est intéressante, car la majeure partie de la vitamine D présente dans le lait est sous forme sulfo-conjuguée (LE BOULCH et al., 1974) et le rat nouveau-né peut hydrolyser ce dérivé ingéré avec le lait maternel (LE BOULCH et al., 1979). Chez le porcelet sevré, l'efficacité moindre du sulfate est évidente si l'on examine les effets osseux, mais si l'on regarde le niveau de 25 OH D₃ l'effet est analogue à un apport équivalent de vitamine D₃ libre.

Les recommandations du NRC sont de 200 u.i./kg de régime jusqu'à 35 kg et 125 u.i. ensuite, celles de l'ARC sont de 230 u.i./kg de régime quel que soit l'âge. Dans l'expérience II, les apports ont varié entre 200 et 125 u.i./kg de régime (la vitamine étant administrée par gavage), ce qui correspond donc approximativement aux normes américaines ou anglaises. Les porcelets rachitiques ont répondu significativement à ces doses, notamment au niveau osseux, mais la persistance de certains signes biochimiques de carence D montre que le traitement n'a pas été poursuivi assez longtemps. Des travaux ultérieurs sont nécessaires pour conclure.

4 - Régulation hormonale

Les expériences décrites ici et d'autres essais de notre Laboratoire (POINTILLART et al., 1977) montrent que les variations de PTH, quand elles existent, sont assez faibles en regard des symptômes cliniques ou de l'hypocalcémie observés, la calcitonine réagissant davantage. Des travaux sont donc nécessaires pour préciser l'importance de la parathormone chez le Porc, d'autant que l'on peut observer une stimulation de l'absorption intestinale (THOMASSET et al., 1979 ; POINTILLART et THOMASSET, 1979) ou de la résorption osseuse (exp. II) (POINTILLART et al., 1979b) sans hyperparathyroïdisme. Des contradictions existent dans nos résultats à propos des interactions vitamine D et parathormone, ainsi qu'avec d'autres auteurs. Or, s'il se confirme qu'il existe un contrôle de la sécrétion de 1.25 (OH)₂ vitamine D₃ par la parathormone (SOMMERVILLE et al., 1979) et l'inverse (ALTENÄHR et al., 1977 ; CLOIX et al., 1976), cela peut avoir des conséquences non négligeables sur les apports de vitamine D à formuler.

5 - Particularités porcines

Il existe semble-t-il des particularités dans l'espèce porcine : la CaBP duodénale ne chute pas autant que chez le Rat ou le Poulet en carence D, la phosphaturie est relativement indépendante de la parathormone (McINTOSH et SCOTT, 1975 ; BONJOUR et al., 1979), il existe des liens étroits entre magnésémie et calcitonine (POINTILLART et al., 1977), le rôle de la PTH apparaît en retrait par rapport à celui de la vitamine D, il est difficile de faire varier la composition minérale osseuse même avec des apports minéraux ou vitaminiques très insuffisants, la CT semble avoir un rôle relatif plus important que la PTH... Ces questions méritent d'être approfondies non seulement pour mieux connaître le porc, mais aussi si l'on veut utiliser celui-ci comme modèle expérimental pour l'homme (cf. GUEGUEN et POINTILLART, 1979).

6 - Conclusion (perspectives)

L'étude du rachitisme expérimental chez le porc est un excellent moyen de déterminer plus précisément les besoins en vitamine D. Elle peut servir très utilement à l'approfondissement des connaissances sur les mécanismes de l'homéostasie calcique et, au-delà, à l'étude de l'os et de son comportement.

Après d'autres études fondamentales encore indispensables sur cette espèce, les résultats obtenus concernent directement la nutrition minérale et vitaminique du porc. Mais ils concernent aussi la Recherche Médicale dans la mesure où le Porc peut être utilisé comme modèle expérimental pour l'homme.

REMERCIEMENTS

Nous remercions MM. CONSEIL, GUICHAUX, PAILLARD, Mlle MASSON pour leur contribution à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

Une partie des résultats présentés a été publiée :

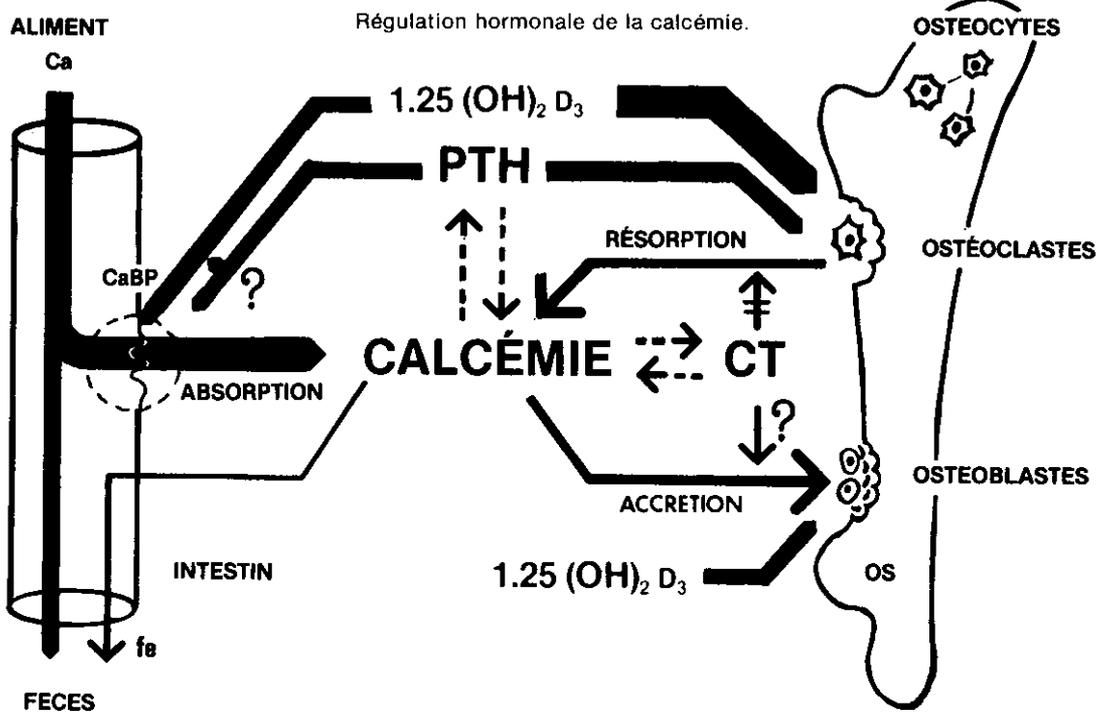
- DACULSI G., KEREBEL B., KEREBEL L.-M. (1978) - J. Dental. Res. (in press).
- POINTILLART A., GAREL J.-M., GUEGUEN L. (1978) - Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys., **18**, 167-174.
- POINTILLART A., THOMASSET M., GAREL J.-M. (1979a) - In "Vitamine D, basic research and its clinical application" - 275-278 - A. NORMAN et al., Eds., De GRUYTER (Berlin).
- THOMASSET M., POINTILLART A., CUISINIER P., GUEGUEN L. (1979) - Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys., **19** (38), 769-773.
- L'autre partie porte sur des travaux et en cours de collaboration avec M. THOMASSET (INSERM, Le Vésinet), N. LE BOULCH, C. MARNAY-GULAT et Y. RAOUL (Fac. Pharmacie, Paris), DACULSI G., KEREBEL B., KEREBEL L.-M. (Fac. Dentaire, Nantes).

Autres références citées :

- ALTENÄHTR E., DIETEL M., DORN G., MONTZ R. (1977) - Acta Endocrinologica **86**, 533-538.
- BONJOUR J.-P., CARE A., PICKARD D (1979) - Proc. Physiol. Society, January, 27-28P.
- CLOIX J.-F., ULMANN A., BACHELET M., FUNCK-BRENTANO J.-L. (1976) - Steroids, **28**, 743-749.
- COOPER C., BOLMAN III R., LINEHAN W., WELLS Jr. S. (1978) - Recent progress in hormone research, **34**, 259-283.
- DELUCA H.-F. (1977) - Clin. Endocrinol., **7** Suppl., 15-17S.
- FOX J., SWAMINATHAN R. MURRAY T.-M., CARE A.-D. (1977) - J. Endocr., **74**, 345-354.
- GUEGUEN L., POINTILLART A. (1979) - Med. et Nutr., **15** (2), 119-122.
- LE BOULCH N., GULAT-MARNAY C., RAOUL Y. (1974) - Intern. J. Vitam. Nutr. Res., 44-167.
- LE BOULCH N., MARNAY-GULAT C., LAROMIGUIERE M., MIRAVET L., RAOUL Y. (1979) - C.R. Acad. Sc., Paris (D), - **288**, 409-412.
- McINTOSH G., SCOTT D., (1975) - Quat. J. Exp. Physiol., **60**, 299-305.
- METEL M. (1979) - Mémoires de fin d'Etudes ITPA. Société Sanders, Athis-Mons, France.
- POINTILLART A., GAREL J.-M., GUEGUEN L. (1979b) - Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys., **19** (3A), 647-659.

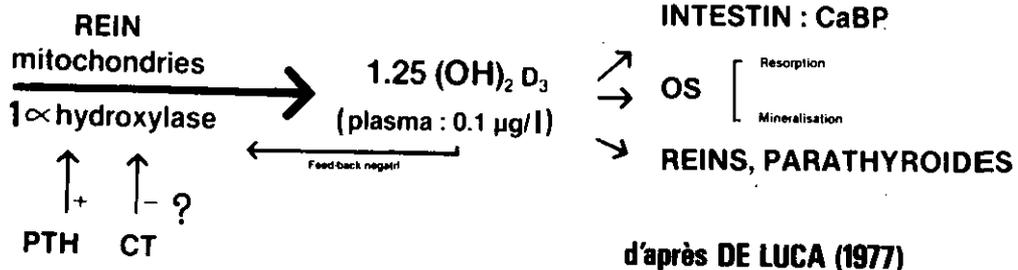
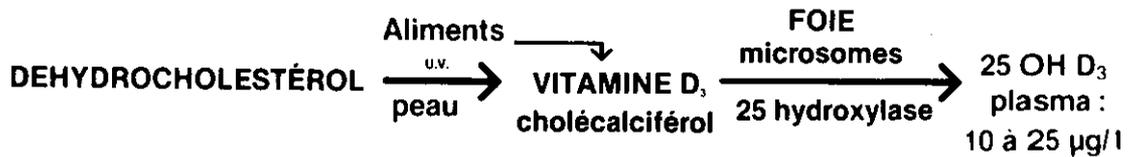
- POINTILLART A., GUEGUEN L. (1978) - Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys., **18**, 1247-1271.
- POINTILLART A., GUEGUEN L., GAREL J.-M. (1977) - Journées de la Recherche Porcine, **9**, 283-288, ITP. éd. Paris.
- POINTILLART A., THOMASSET M., (1979) - Abs. 14th European symp. Calcif. Tiss. In : Calcif. Tiss. Intern., **27** (suppl.) A 35.
- SOMMERVILLE A., SMITH G.-H., FOX J. (1979) - Abs 14th European Symp. Calcif. Tiss. In : Calcif. Tiss. Intern., **27** (suppl.), A 45.
- SWAMINATHAN R., BATES R.-F., BLOOM S., PANGULI P., CARE A. (1973) - J. Endocr., **59**, 217-230.

ANNEXES
SHÉMA 1



SHÉMA 2

Le métabolisme de la vitamine D.



d'après DE LUCA (1977)