

DISTRIBUTION DU CALCIUM ET DU PHOSPHORE DANS LES DIVERS ORGANES ET TISSUS DES RATS EN EXCÈS OU EN CARENCE D'HORMONE PARATHYROÏDIENNE (*)

PIETRO MOLINARI-TOSATTI

*(Institut de Clinique Médicale de la R. Université de Roma
dirigé par le Prof. C. FRUGONI).*

RÉSUMÉ DE L'A.

GREENWALD et GROSS qui étudièrent, dans des chiens parathyroïdectomisés, l'excrétion du Ca et du P, par les fèces et par les urines, vis-à-vis de la coexistence d'une hypocalcémie évidente et d'une phosphatémie presque invariée à côté d'une rétention documentée de ces deux métaux, furent les premiers à formuler l'hypothèse que Ca et P fussent déposés dans les tissus et probablement ensemble.

D'autre part, ces mêmes AA., sans parler d'autres, ayant trouvé, dans leurs expériences, une augmentation du Ca et du P excrétés par des chiens traités avec des doses convenables de Parathormone, même lorsqu'ils étaient tenus à une diète pauvre en Ca, ces AA. pensèrent que le Ca, mobilisé pour produire hypercalcémie et excrété en excès, et le P, excrété aussi en excès, devaient être mobilisés au dépens de certains tissus et des os tout particulièrement.

D'ailleurs, ERDHEIM avait déjà remarqué des altérations dentaires et osseuses en rapport avec l'ablation des parathyroïdes, et plus d'un A. avait fait des recherches sur le contenu en Ca du cerveau, dans la pathologie humaine et expérimentale de la tétanie, depuis que les études de SABBATANI sur la fonction sédatrice du Ca firent penser à la possibilité d'un rapport intime entre le contenu en Ca dans les centres nerveux et les manifestations convulsives.

D'autre côté, l'administration de Parathormone à des animaux en croissance permit d'observer (JAFFÉ, BODANSKY et BLAIR), à côté de l'hypercalcémie et de l'excrétion augmentée du Ca, des altérations os-

(*) *Lo Sperimentale*, LXXXVIII, 504-526, 1934 (XII). – Pour la bibliographie voir la note complète.

seuses (à type de décalcification) simulant, parfois, les cadres connus, dans la pathologie humaine, sous le nom d'ostéite kystique de RECKLINGHAUSEN, et liés, probablement, à une hyperfonction ou à une disfonction des parathyroïdes (adénome parathyroïdien); et, à côté des altérations osseuses, des calcifications métastatiques de tissus et d'organes divers, signalant le désordre complexe de l'échange du Ca par rapport à la disfonction parathyroïdienne (DONATI).

Si les nombreuses recherches sur le bilan du Ca et du P dans des conditions de carence ou d'excès d'hormone parathyroïdienne, et les recherches, plus nombreuses encore, sur le niveau calcémique et phosphorémique, dans les conditions susdites, ont apporté une large contribution à la connaissance du rapport entre Ca et P et fonction parathyroïdienne, elles n'ont pas suffi à résoudre tous les problèmes inhérents à cette question très complexe. Il est évident que les tissus et les organes doivent avoir une influence remarquable sur ce rapport (et, pour ce qui concerne les os, des altérations chimiques et de leur structure ont été présumées, et, en partie, même documentées depuis longtemps). De même il est logique de penser que la fonction parathyroïdienne peut influencer sur l'échange minéral, même à travers une régulation de la *distribution* de ces métaux dans les tissus. Le comportement du Ca et du P dans le sang est tout à fait insuffisant, à lui seul, à nous signaler le comportement de ces métaux dans les tissus, de même que, en général, il ne suffit pas à nous donner la mesure des variations du métabolisme général de ces éléments (FOÀ).

L'étude du bilan du Ca et du P, unie aux données de la calcémie et à celles de la phosphorémie, peut, moyennant les symptômes d'une rétention ou d'une élimination excessive de ces deux métaux, nous faire présumer des altérations de la composition minérale correspondante des tissus et des organes intéressés. Toutefois elle ne nous révèle pas si des altérations ont eu lieu dans la distribution de ces deux métaux dans les divers tissus et organes. Or, l'étude de cette distribution, par rapport aux conditions de carence ou d'excès d'hormone parathyroïdienne, peut offrir un certain intérêt.

Si nous jetons un coup d'œil sur la littérature, nous voyons que les recherches, sur le contenu en Ca et en P dans les tissus, ne sont pas bien nombreuses. Il s'agit, généralement, de dosages limités à un organe ou deux (presque toujours cerveau et muscle) dans le cas de

tétanie humaine (enfants) suivie de mort, ou dans des cas de syndrome tétanique provoqué par l'ablation des parathyroïdes. Nous pouvons citer les anciennes recherches de QUEST, tendant à démontrer une diminution du Ca cérébral dans les enfants morts en état de tétanie, et celles concordantes de ASCHENHEIM; celles de COHN sur le même matériel et les recherches successives de LEOPOLD et REUSS, qui ne confirment pas le résultat susdit. Dans le champ expérimental, il faut mentionner les recherches de COOKE qui démontraient une augmentation du Ca cérébral dans les chiens en tétanie provoquée, et les recherches opposées de Mc CALLUM et VOEGTLIN.

Dans le muscle des animaux parathyroïdectomisés, LOUGHRIDGE constata une diminution de la quantité de Ca; DIXON, DAVENPORT et RANSON trouvèrent des valeurs de Ca et de P pratiquement invariées relativement aux contrôles, et HSU et TSAI constatèrent une diminution du Ca, relativement inférieure à la diminution contemporaine du Ca contenu dans le sérum.

POPPER, partant du principe que l'excrétion du Ca et du P diminue dans les animaux parathyroïdectomisés, rechercha si l'on pouvait documenter une augmentation du Ca et du P dans le muscle et dans le foie des chats soumis à thyroparathyroïdectomie. Il n'a pu réussir à mettre en évidence aucune variation bien évidente de ces deux éléments.

Récemment, PARHON et ses collaborateurs, dans une série de recherches sur le contenu en Ca et en P des organes divers et dans des conditions expérimentales différentes, ont trouvé, entre autres, dans les chiens, après ablation des parathyroïdes ou de tout l'appareil thyro-parathyroïdien, une diminution du P cérébral et une augmentation du P dans le cervelet (PARHON et WERNER). En 1909, PARHON, avec DIMITRESCU, avait déjà mis en évidence une fréquente diminution du Ca dans le cerveau d'animaux thyroparathyroïdectomisés; et (PARHON et WERNER) dans la peau de chiens thyroparathyroïdectomisés.

Les recherches chimiques sur le squelette, auquel on attribue tant d'importance dans le métabolisme du Ca et du P, sont aussi limitées. Laissant de côté les observations de LEOPOLD et de REUSS, sur le contenu en Ca de l'os par rapport à celui des parties molles, dans des rats parathyroïdectomisés, dont nous nous occuperons ensuite, nous rappelons les études de OGAWA, qui démontrent une diminution du Ca osseux, à la suite de parathyroïdectomie, dans les premiers jours qui suivent l'opération (2-8), tandis que, après plus longtemps (45 jours),

le Ca osseux retourne normal. Nous mentionnons encore les recherches de HAMMET, faites sur un nombre vraiment considérable d'animaux (rats albinos, en croissance) thyroparathyroïdectomisés ou parathyroïdectomisés, recherches qui portaient à admettre une déviation de la composition minérale de l'os dans les deux cas (moins considérable dans le premier), et consistante dans une diminution du % du Ca et du P et dans une augmentation du % de Mg relativement aux animaux normaux du même âge, tandis que dans les cendres on a diminution du Ca, mais les % du P et du Mg augmentent.

Plus rares encore sont les recherches du contenu en Ca et en P des organes et des tissus, dans les conditions opposées, c'est-à-dire lorsqu'il y a un excès de la fonction parathyroïdienne, excès qu'on peut réaliser expérimentalement moyennant une dose élevée d'hormone parathyroïdienne. PAHRON et WERNER ont trouvé une légère augmentation du P dans le cerveau d'animaux traités avec parathormone; PARHON et CAHANE une légère tendance à l'augmentation du Ca dans le cerveau et dans les reins de cobayes et de lapins traités avec parathormone, mais il s'agissait de différences insignifiantes. Dans des recherches sur des lapins, soumis à pneumothorax monolatéral et traités avec des préparations de Ca et parathormone, PACHIOLI a remarqué, tant dans un poumon que dans l'autre, une fixation de Ca, inférieure non seulement à celle qu'on a constatée dans les animaux traités avec ergostérine irradiée, mais inférieure aussi à celles des lapins soumis au seul traitement calcique. HSU et TSAI ont constaté qu'à la suite de l'administration de parathormone le contenu calcique du muscle varie presque parallèlement aux fluctuations du Ca dans le sang.

À part les recherches de BÜLBRING, dont nous parlerons ensuite, seulement dans ces derniers temps, à ce qu'il nous résulte, PARHON, avec H. et M. DEREVICI, a démontré, dans l'os, une légère diminution du Ca et une diminution contemporaine bien accentuée du P, dans des chiens qui recevaient une forte dose de parathormone. Dans notre clinique P. FRUGONI a démontré que, dans ces conditions, il y a, dans les cobayes, une diminution réelle du Ca osseux, dans le résidu sec, tandis qu'on ne peut pas affirmer que le contenu en P ait augmenté ou diminué, étant données les fortes oscillations qui se sont vérifiées dans les animaux sur lesquels on avait expérimenté.

De ce que nous venons de dire, qui veut être une simple exposition informative, nous voyons ressortir deux faits importants: 1) la

contradiction qui existe entre la plupart des données qu'on a obtenues, et nous en reparlerons; 2) l'insuffisance de ces données mêmes à nous donner une idée, même approximative, de la distribution du Ca et du P dans les deux conditions expérimentales opposées que nous avons prises en examen. Certainement il n'est pas logique d'arguer, du comportement de ces deux éléments dans un tissu ou dans un organe, leur comportement dans les autres tissus et organes. PARHON et CAHANE, dont nous avons déjà parlé, relèvent, comme très intéressantes, les variations, en sens opposé, de la quantité de Ca, respectivement dans le cerveau et dans les reins de cobayes et de lapins traités avec parathormone. Seulement une étude systématique de tous les tissus et organes, ou du moins de la plupart d'entre eux, relativement à leur composition minérale, peut être utile aux buts dont nous nous occupons ici.

LEOPOLD et REUSS (1908) s'inspirèrent évidemment, du moins en partie, à cette conception lorsque, dans leur étude sur le rapport entre parathyroïdes et contenu calcique de l'organisme, à côté de déterminations du Ca total dans des rats parathyroïdectomisés, ils firent des dosages comparatifs du Ca respectivement dans les os et dans les parties molles. Ils trouvèrent que, tandis que dans les animaux jeunes, en croissance, la quantité totale de Ca est inférieure à celle des contrôles du même âge, dans les animaux adultes avec des manifestations typiques de cachexie parathyréoprive, si l'on a une telle variation de la quantité totale de Ca qu'on doit la considérer comme anormale, elle ne consiste pas en une diminution, mais plutôt en une augmentation de ce métal, augmentation qui concerne surtout les parties molles (rapport entre Ca osseux et Ca des parties molles, obtenues par séparation mécanique du squelette, qui est, dans tous les cas, plus bas que dans les contrôles). Plus tard WALTNER fit des observations analogues.

Récemment M.me BÜLBRING a étudié le problème des rapports entre parathyroïdes et métabolisme du Ca et du P. Sur de jeunes rats en croissance, desquels une partie étaient normaux, et devaient servir de contrôle, une partie avaient été parathyroïdectomisés, et une partie avaient été traités avec parathormone, l'A. a étudié l'élimination du Ca et du P à travers les émonctoires, le niveau calcique du sang, le contenu en Ca et en P de l'organisme *in toto*, le contenu en Ca du muscle, le contenu en Ca et en P de l'os, enfin les altérations histologiques particulièrement en rapport avec l'administration de parat-

hormone. M.me BÜLBRING donne beaucoup d'importance, dans ses expériences, à l'apport exogène de Ca. Dans chacune des conditions expérimentales étudiées, elle distingue l'influence d'une diète riche en Ca, celle d'une diète normale et celle d'une diète pauvre en Ca; les différences ne sont pas négligeables. Ne considérant que les résultats qui nous intéressent le plus, nous pouvons relever que, des différents tissus et organes, l'A. n'a pris en considération que le muscle et l'os. Pour l'os, il a trouvé, comme conséquence de la parathyroïdectomie, dans la diète normale, une défectueuse déposition de Ca, qui conduit à un appauvrissement du Ca osseux, qui augmente dans les premiers 14 jours, tandis qu'il diminue de plus en plus avec le temps.

Dans la diète riche en Ca l'appauvrissement du Ca de l'os semble considérablement empêché; dans la diète pauvre en Ca la diminution du Ca osseux n'est pas si grande que dans les contrôles tenus à la même diète ⁽¹⁾.

Le P surtout se révèle, dans la diète normale, augmenté dans les animaux opérés et diminué dans ceux qui ont été traités avec parathormone.

Pour le muscle (musculature du fémur) l'A. s'est limité à doser le Ca et, même à travers les grandes oscillations des valeurs des quelques analyses qu'il a faites, il a pu voir, en général, une augmentation du Ca dans le muscle après parathyroïdectomie, augmentation qui, dans le cas de diète riche en Ca, atteint des valeurs considérables. Après traitement avec parathormone (les doses ne sont pas indiquées) l'A. n'a vu, à diète normale ou pauvre en Ca, aucune différence relative aux contrôles, ou, plutôt, une légère diminution du Ca du muscle; à diète riche en Ca il a constaté une augmentation relativement aux contrôles. De ces données, comparées avec d'autres obtenues de l'ensemble de ses recherches, l'A. déduit que le Ca, excrété en excès sous l'action du parathormone, ne dérive pas des parties molles mais de l'os, et que le Ca, retenu en excès après parathyroïdectomie, se dépose non dans les os mais dans les parties molles.

Nous ne connaissons que deux travaux dans lesquels le contenu calcique de plusieurs tissus et organes est étudié contemporanément

⁽¹⁾ Dans les animaux traités avec du parathormone (faibles doses) l'A. a constaté un appauvrissement du Ca osseux pendant la diète normale et pendant la diète riche en Ca, tandis que pendant la diète pauvre en Ca les valeurs sont le plus souvent plus élevées que celles des contrôles.

en rapport avec la fonction parathyroïdienne. Un de ces travaux est dû à TORAJI IPPONSUGI et il se rapporte à des recherches faites sur des lapins dans des conditions d'hypoparathyroïdisme. Les tissus et les organes pris en considération ont été les suivants: rate, reins, foie, cœur, poumons, cerveau, muscle, moelle des os, estomac, intestin grêle, cœcum, gros intestin. Les moyennes des valeurs % du Ca, contenu dans tous ces tissus et organes de l'animal parathyroïdectomisé, se révèlent inférieures au normal, excepté dans le foie, où le % de Ca est légèrement plus élevé que dans les animaux normaux.

L'autre travail, très récent, est celui de UNDERHILL et JALESKI, qui ont étudié l'influence de la thyroparathyroïdectomie sur le contenu en Ca et en K de divers tissus du chien. Ils ont étudié: foie, reins, cœur, poumons, rate, cerveau, muscle et sang, prélevés de l'animal en tétanie après sa mort par saignée. Pour ce qui concerne le Ca, à part la diminution du Ca du sérum dans la tétanie parathyréoprive, ces AA. ont constaté des variations considérables du Ca des tissus, tant dans les chiens normaux que dans ceux qui avaient été thyroparathyroïdectomisés, mais non des variations, bien nettes et bien sûres, dans les différents tissus des animaux thyroparathyroïdectomisés par rapport aux animaux normaux.

Il ne nous résulte pas qu'on ait fait des recherches systématiques sur le contenu en Ca et en P dans des organes et des tissus en des conditions d'hyperparathyroïdisme expérimental.

L'étude de la composition minérale des tissus et des organes présente de grandes difficultés et les recherches, à ce propos, sont rares et pas toujours probatives. Des difficultés plus grandes encore présente l'analyse des tissus et des organes, relativement à leur contenu calcique, et cela pour deux raisons principales: des difficultés techniques inhérentes aux méthodes de dosage, telles qu'on peut dire qu'on ne peut guère ajouter foi à un grand nombre de recherches faites en précédente, à cause des méthodes imparfaites de dosage et des difficultés pour ainsi dire intrinsèques, liées au comportement particulier du Ca dans les tissus. Tandis qu'on peut établir un taux calcémique assez constant, dans des conditions normales, pour les animaux d'une espèce donnée, dans les mêmes conditions le contenu calcique des tissus est extrêmement variable. Tout les AA. qui se sont occupés de cet argument ont signalé ce fait; HEUBNER et RONA, tout particulièrement, ont mis en évidence—à part

les variations entre les différentes tissus qu'on peut présumer – des variations du % de Ca non seulement dans le même tissu ou dans le même organe d'animaux divers de la même espèce, mais aussi dans un même tissu, selon sa distribution topographique dans le même animal (tissu musculaire) et même dans des points divers du même organe (p. ex. dans le foie). Ces AA., tout en tenant compte des erreurs possibles avec la méthode qu'ils ont suivie, ont constaté dans des conditions normales des fluctuations si grandes (le double et même plus) qui les portent à distinguer, dans le Ca contenu dans les organes, une fraction biologiquement active, relativement constante, et une fraction de réserve variable dans son entité, dont les limites ne sont pas déterminables dans les conditions normales.

Quant aux déterminations du Ca et du P des organes des rats, les données sont très limitées et isolées; nous en parlerons ensuite.

Nous nous sommes servis, dans nos expériences, de rats albinos mâles, adultes, de taille moyenne (150 gr environs), tenus à la même diète (lait et pain) dans des cages faites exprès.

Après de nombreuses épreuves préliminaires, faites dans le but de perfectionner la technique relative, nous avons procédé au dosage du Ca et du P: 1) dans un groupe de 6 rats normaux; 2) dans un groupe de 6 rats thyroparathyroïdectomisés; 3) dans un groupe de 5 rats traités avec du parathormone Collip.

On sacrifia les animaux thyroparathyroïdectomisés 18-45 jours après l'opération. Aux animaux à expérience, on administrait quotidiennement, en injections hypodermiques, le parathormone, à des doses correspondant à 15 unités par jour, pour chaque animal, et pendant un temps qui varia de 26 à 32 jours.

Nous avons examiné: cerveau, cœur, foie, rate, muscle, os, peau, poumons, reins. Avec le cerveau on enlevait aussi le cervelet moyennant une incision faite au niveau du bulbe, ayant soin que de petites esquilles d'os ne restassent plantées dans la substance nerveuse. Le tissu musculaire était représenté constamment par les masses musculaires groupées autour du fémur; l'os, par le fémur *in toto*, soigneusement privé des parties molles, non vidé de sa moelle et non dégraissé. Dans tous les cas on prélevait la peau en correspondance de l'abdomen, sans y raser le poil préalablement. Immédiatement après avoir tué l'animal et l'avoir perfusé moyennant une solution de glucose (à 5 %),

on enlevait les portions de tissus et les organes susdits et on commençait tout de suite la recherche.

Nous avons enlevé à nos animaux l'appareil thyroparathyroïdien *in toto*; la seule parathyroïdectomie est très difficile. D'autres AA., comme p. ex. LEOPOLD et REUSS, M^{me} BÜLBRING et IPPONSUGI même, se sont bornés à l'ablation des seules parathyroïdes, au cou, faisant éventuellement le contrôle histologique pour s'assurer de la persistance, ou non, de tissu parathyroïdien fonctionnant. Evidemment cette méthode est très laborieuse. D'autre part on doit penser que des restes de tissu parathyroïdien peuvent rester même après une thyroparathyroïdectomie scrupuleuse, car, en dehors du cou et de la région thyroïdienne, il existe des parathyroïdes accessoires, le nombre desquelles varie, et qui sont situées fréquemment dans le thymus.

Mais il y a un autre problème inhérent à la pratique de la thyroparathyroïdectomie: celui de l'influence que peut avoir l'ablation contemporaine de la thyroïde sur le cadre expérimental qui en dérive. SHELLING attribue à l'ablation contemporaine de la thyroïde et des parathyroïdes des altérations du métabolisme du Ca, diverses de celles que l'on observe lorsqu'on fait l'ablation d'un seul des deux appareils glandulaires. HAMMET, qui a fait des recherches comparatives dans des animaux parathyroïdectomisés et thyroparathyroïdectomisés, met en garde les expérimentateurs contre le danger de tirer des déductions sur la fonction parathyroïdienne des expér. faites sur des animaux thyroparathyroïdectomisés. En effet, relativement à la *croissance*, dans les rats, il interprète l'influence de la thyroparathyroïdectomie uniquement comme une insuffisance thyroïdienne. Pourtant, dans une étude successive, sur la composition minérale de l'os, dans le rats albinos, cet A. a vu suivre à la thyroparathyroïdectomie et à la parathyroïdectomie les mêmes variations, seulement avec des différences de degré, et il attribue les variations, successives à la thyroparathyroïdectomie, à l'insuffisance parathyroïdienne.

De toute manière, dans l'évaluation de nos résultats il faut tenir compte que nous avons soumis nos sujets à la thyroparathyroïdectomie.

Passons maintenant à une analyse des données que nous avons obtenues.

Nous devons constater, avant tout, une remarquable différence des chiffres qui expriment le contenu en Ca du même organe dans les di-

vers sujets normaux, ou opérés, ou bien traités avec parathormone. Pour cela nous avons rapporté d'autres exemples de la littérature qui concordent avec les nôtres. Pour le P, les valeurs se révèlent plus constantes. Quant à la valeur absolue de nos données pour le Ca, dans les rats normaux, si nous les comparons avec les quelques données qui existent dans la littérature, nous trouvons que nos chiffres sont plus élevés, à part l'os dont nous parlerons ensuite. A propos de quoi nous soulignons que nos rats étaient tenus à une diète de pain et de lait, qu'on les tuait par saignée, et qu'on les perfusait avec une solution isotonique de glucose à travers l'aorte thoracique. La différence des méthodes employées pour le dosage du Ca peut aussi expliquer les différences qu'on trouve entre nos données et celles des autres. Nous avons suivi la méthode de MELLI qu'on a très souvent employée dans notre Clinique. De toute manière, laissant de côté la valeur absolue de nos chiffres, sur laquelle on peut encore discuter, il reste toujours la valeur comparative de nos données, puisque nous avons suivi scrupuleusement la même technique dans les trois groupes d'animaux dont nous nous sommes servis.

Relativement au Ca osseux, nos données démontrent de très petites variations dans les sujets normaux, et, en sens absolu, des valeurs comparables avec celles que d'autres expérimentateurs, de notre Institut, ont trouvées en suivant la même méthode de dosage; pour expliquer la différence entre nos chiffres et ceux que P. FRUGONI, p. ex., a trouvés pour le cobaye (gr. 25,675% en moyenne dans le fémur) il faut tenir compte que nous avons expérimenté sur l'os *in toto* non dégraissé, tandis que les autres ont travaillé sur l'os privé de la moelle et dégraissé. Les mêmes considérations peuvent servir pour le P de l'os.

Quant au P des autres tissus nous nous bornons à comparer avec les nôtres les chiffres de HESS et de ses collaborateurs qui, dans le cerveau de rats normaux, ont trouvé une moyenne de P total de 1278 mgr % de substance sèche, avec des variations de 1000 à 1400 mgr environ. Nous avons réuni nos données (moyennes) dans un Tableau (I), de manière à rendre plus facile une comparaison entre les résultats obtenus dans les diverses conditions expérimentales. Dans l'autre tableau (II) nous avons calculé pour chaque organe, dans les deux conditions expérimentales opposées (carence et excès d'hormone parathy-

TABLEAU N. 1 (*Valeurs moyennes*). Rats.

	normaux Ca %	opérés Ca %	traités Ca %	normaux P %	opérés P %	traités P %
cerveau	0.30666	0.19616	0.17477	1.294	1.3450	1.40446
cœur	0.18866	0.08193	0.17716	1.86956	1.2816	1.16846
foie	0.11250	0.09000	0.08028	1.150	1.0625	1.08408
rate	0.11416	0.12610	0.150416	1.87266	1.7260	1.47646
muscle	0.33550	0.08580	0.15908	1.1000	0.8973	0.92560
os	23.7083	22.8916	21.350	8.4332	8.5144	8.3203
peau	0.08350	0.04933	0.07533	0.20150	0.44176	0.18552
poumons	0.30966	0.19410	0.31020	1.29233	1.32883	1.49846
reins	0.29866	0.15492	0.36416	1.1700	1.1955	1.26755

TABLEAU N. 2.

	Ca % relativement aux animaux normaux (Normaux = 100)		P % relativement aux animaux normaux (Normaux = 100)	
	Opérés	Traités	Opérés	Traités
cerveau	63.96	56.99	103.94	108.53
cœur	43.42	93.90	68.55	62.49
foie	80.00	71.36	92.39	94.26
rate	110.45	131.75	92.16	78.84
muscle	25.57	47.41	81.57	84.14
os	96.55	90.05	100.96	98.66
peau	59.07	90.21	219.23	92.06
poumons	62.68	100.17	102.82	115.95
reins	51.87	121.93	102.17	108.33

roïdienne) le rapport % du Ca et du P relativement aux valeurs normales considérées = 100.

Les différences entre animaux normaux et animaux opérés, entre sujets normaux et sujets traités, ne sont pas bien sensibles, quoiqu'elles soient bien nettes pour certains organes. A ce propos, nous devons avoir présent que nous nous sommes servis, dans nos expér., d'animaux adultes dans lesquels, selon certains AA. (LEOPOLD et REUSS, BÜLBRING), l'ablation des parathyroïdes n'aurait pas une influence aussi grande que dans les animaux jeunes, en croissance. Nous ne devons pas oublier non plus que, des différents animaux qu'on emploie pour les expér., le rat est un des moins sensibles au parathormone (TAYLOR et ses collaborateurs). PUGSLEY parle d'une immunité, vis-à-vis du Parathormone, qui se manifesterait dans les rats après une longue administration de la préparation hormonique, immunité qu'on devrait attribuer, soit à une augmentation de l'élimination de l'hormone avec les urines, ou avec les fèces, soit à la formation de particulières substances du sérum qui neutraliseraient l'hormone. GREENWALD et GROSS, eux aussi, dans leurs expér., ont constaté que le rat est particulièrement résistant au parathormone. Cela établi, voyons synthétiquement comment le Ca et le P se comportent dans chacun des organes que nous avons étudiés en des conditions de carence ou d'excès d'hormone parathyroïdienne comparativement aux mêmes organes d'animaux normaux.

Pour le Ca, dans les *sujets opérés*, on en constate une diminution sensible dans le cerveau, le cœur, le muscle, les poumons, les reins, la peau; une diminution très légère dans le foie et une légère augmentation dans la rate. Dans les *sujets traités* avec parathormone, on a une diminution remarquable dans le cerveau et dans le muscle; une diminution légère dans le foie, une équivalence approximative dans le cœur, les poumons et la peau, et une augmentation dans la rate et dans les reins.

Pour le P on a, dans les *sujets opérés*, une diminution remarquable dans le cœur et légère dans le foie, la rate et le muscle; une augmentation à peine sensible dans le cerveau, les poumons et les reins et une augmentation plus considérable dans la peau. Dans les *sujets qui ont été traités* avec parathormone on a constaté une diminution remarquable dans la rate, plus encore dans le cœur, légère dans le foie et dans le muscle; aucune variation nette dans la peau; dans le cerveau, dans les poumons, et dans les reins on a remarqué une légère

augmentation. Pour l'os, le Ca semble diminuer légèrement dans les animaux thyroparathyroïdectomisés et plus remarquablement dans les animaux traités avec parathormone, tandis que le P se révèle légèrement augmenté dans les premiers et diminué dans les autres.

Schématiquement, voulant faire une distinction entre l'os et les parties molles (celles, du moins, que nous avons examinées), nous pouvons dire que, si le pourcentage moyen du Ca est diminué par rapport aux animaux normaux, soit dans ceux qui ont été opérés, soit dans ceux qui ont été traités avec parathormone, il semble que cette diminution, dans l'os, soit plus forte dans les sujets qui ont été traités que dans ceux qui ont été opérés et que, au contraire, dans les parties molles elle soit plus forte dans les seconds que dans les premiers. Le pourcentage moyen du P dans les parties molles présente une légère diminution, dans les animaux des deux groupes, sans aucune différence bien marquée entre les uns et les autres; pour ce qui concerne l'os le pourcentage est légèrement diminué dans les animaux traités avec parathormone et légèrement augmenté dans ceux qui ont été opérés.

A propos de l'augmentation du pourcentage de Ca dans la rate et dans les reins des animaux traités avec parathormone, relativement aux contrôles, il est intéressant de remarquer que ces animaux ont aussi présenté, relativement aux contrôles, une augmentation du poids de la rate et des reins, plus sensible dans la première que dans les seconds (poids moyen de 2 rates séchées gr. 0,4636 dans les sujets traités contre gr. 0,2528 dans les contrôles; poids moyen de 2 paires de reins séchés gr. 0,7141 dans les animaux traités contre gr. 0,6097 dans les contrôles).

De nos données sur le contenu calcique du cerveau et du muscle dans les animaux thyroparathyroïdectomisé on ne peut tirer aucune déduction sûre relativement à la pathogénèse si controversée de la tétanie, car nous trouvons, relativement aux contrôles, les mêmes variations (diminution), quoique à un degré différent, tant dans les animaux opérés que dans ceux qui ont été traités avec parathormone.

Ce qui est sûr, à ce propos, c'est que les données que nous pouvons deduire de la littérature sont aussi contradictoires que possible et nous l'avons vu plus haut.

L'importance de la diminution du Ca dans le sang et dans les tissus (cerveau et muscle) dans la pathogénèse de la tétanie parathyro-prive, hypothèse sur laquelle sont basées la plupart des recherches sur le rapport calcium:parathyroïdes, n'a pas trouvé une confirmation rigoureuse et univoque, du moins pour ce qui concerne le Ca des tissus. Laissant de côté la valeur que, dans la pathogénèse de la tétanie, peuvent avoir d'autres facteurs, que les expérimentateurs ont mis tour à tour en relief, il n'est pas hors de propos de supposer que les diverses fractions qui constituent le Ca total, que nous dosons communément, aient une fonction biologique diverse et que les variations d'une fraction ou des fractions plus directement liées avec la pathogénèse de la tétanie, trouvent, pour ainsi dire, une compensation totale ou partielle dans les variations, en sens opposé, de toutes, ou de quelques unes des fractions restantes et quelles échappent ainsi à nos méthodes de recherche, qui visent, en général, à l'évaluation du Ca total.

Quant à la donnée indiquant une augmentation du contenu calcique dans la rate des animaux traités avec parathormone, nous croyons pouvoir la mettre en rapport avec ce qu'on appelle calcifications métastatiques de divers organes, histologiquement documentée, dans les mêmes conditions (COLLIP, HOFF, HOMANN); quant à l'augmentation du Ca rénal dans les animaux traités avec parathormone, nous pouvons l'interpréter à travers l'augmentation de l'élimination du Ca, qui a lieu par le rein, dans ces conditions; ce qui concorde aussi avec les expériences de MANDL et UEBELHÖR qui ont obtenu une reproduction typique de la lithiase rénale en combinant des injections d'extrait parathyroïdien avec la stase urinaire intermittente.

Pour ce qui concerne l'os, nos résultats sont généralement conformes à ceux des autres expérimentateurs. Si enfin, nous voulons mettre nos données en rapport avec celles déjà acquises sur les rapports entre fonction parathyroïdienne et échange du Ca et du P, nous devons mettre en évidence la difficulté d'interpréter nos résultats.

Si nous nous bornons aux recherches parallèles aux nôtres et qui ont été faites dans notre Clinique, nous voyons qu'une rétention du

Ca et du P a été documentée, soit à travers une diminution de l'excrétion de ces deux éléments (MELLI et DALLA VIDA), soit à travers une augmentation du Ca et du P de l'organisme *in toto* (FRUGONI) dans des rats thyroparathyroïdectomisés et aussi dans des rats soumis à un excès de parathormone. Comment mettre en rapport avec ces données la diminution des pourcentages de Ca et de P que nous avons trouvée dans la plupart des organes et des tissus des rats thyroparathyroïdectomisés que nous avons étudiés? Comment expliquer la diminution des pourcentages de Ca et de P dans un grand nombre de tissus et d'organes que nous avons étudiés et qui provenaient de rats ayant reçu un excès de parathormone? Comment surtout pourrait on expliquer cette diminution dans l'os, elle qui ne peut pas être contrebalancée par l'augmentation contemporaine du Ca dans la rate et dans les reins? Toujours est-il que pour un excès de parathormone les autres AA. parlent d'une augmentation de l'excrétion du Ca et du P et cela pourrait concorder avec nos données sur l'hyperparathyroïdisme; toutefois il reste à interpréter, dans l'hypoparathyroïdisme, la coexistence d'une rétention du Ca et du P – que plusieurs AA. ont confirmée – avec la diminution, que nous avons trouvée, de ces mêmes éléments dans la plupart des organes et des tissus que nous avons étudiés. Il faut remarquer à ce propos que nous avons seulement étudié une partie des organes et des tissus de l'économie; or, il semble vraisemblable que, dans d'autres organes et dans d'autres tissus, le comportement du Ca et du P puisse différer de celui des tissus que nous avons examinés, et même être tout opposé. En d'autres mots nous devons nous poser l'objection que nous avons faite à propos de recherches précédentes, c'est-à-dire qu'il ne semble pas justifié de déduire, de la distribution du Ca et du P dans quelques tissus, la distribution de ces éléments dans les autres tissus et organes. Pour ce qui concerne le tissu musculaire, relativement aux variations de son contenu calcique dans les diverses parties de l'organisme, nous avons déjà mentionné les recherches d'HEUBNER et RONA.

Il n'est pas hors de propos d'admettre, en hypothèse, que pour l'os aussi, selon sa distribution topographique dans l'organisme et, par conséquent, selon sa diverse constitution anatomique et sa diverse signification fonctionnelle, il y ait des variations dans le contenu calcique et phosphorique. Du comportement de ces deux éléments dans

le fémur d'un de nos rats il n'est pas possible d'arguer avec précision leur comportement en d'autres parties du squelette morphologiquement et fonctionnellement différentes.

De toute manière, il semble désormais que l'os joue un grand rôle dans les rapports entre la fonction parathyroïdienne et le métabolisme du Ca et du P de l'organisme. Le squelette représente le plus important dépôt de Ca et de P de l'organisme, et de récentes études révèlent sa fonction active, en contradiction avec l'ancienne conception, pour ainsi dire statique, relativement au métabolisme minéral de l'organisme (LERICHE et POLICARD). En nous basant sur nos données, nous pouvons affirmer que les parathyroïdes, étant intéressées dans l'échange Calcio-phosphorique de l'organisme, ont une certaine influence sur la distribution du Ca et du P dans les divers organes et tissus, mais, à l'état actuel de nos connaissances, il est impossible de préciser les limites de cette influence et de déterminer s'il s'agit d'une action directe de l'incréteur parathyroïdien ou d'une action indirecte secondaire à celle qui est exercée sur le squelette.

On devra tenir compte de l'importance de l'âge des animaux sur lesquels on expérimente, de la diète qu'on leur administre, de la durée de l'expérience, des doses d'hormone parathyroïdienne qu'on emploie, même dans l'étude des rapports entre fonction parathyroïdienne et distribution du Ca et du P dans les divers organes et tissus examinés systématiquement.
