

**RECHERCHES  
SUR L'UTILISATION PHYSIOLOGIQUE DU CALCIUM  
AU COURS DE LA CROISSANCE CHEZ LE RAT.  
NOUVEAUX ASPECTS DU ROLE BIOLOGIQUE  
DE LA VITAMINE D (suite)**

PAR

**JEAN CAUSERET**

Laboratoire de Physiologie de la Nutrition, Paris

---

**TROISIÈME PARTIE**

**ÉVOLUTION DU POUVOIR DE FIXATION  
DU CALCIUM AVEC L'ÂGE**

---

**Chapitre VI**

**INFLUENCE DE L'ÂGE SUR L'ASSIMILATION  
DU CALCIUM CHEZ LE JEUNE RAT  
EN FONCTION DU TAUX CALCIQUE ALIMENTAIRE**

On peut faire deux objections importantes aux résultats expérimentaux rapportés dans les chapitres précédents :

1<sup>o</sup> Notre étude de l'influence du taux calcique alimentaire sur l'assimilation du calcium n'a porté que sur une courte période de la vie du Rat. Les sujets étudiés pesaient de 60 à 80 g au début des expériences et de 80 à 110 g à la fin : ils n'avaient donc pas atteint l'état adulte.

Or, les recherches de SHERMAN et collab., qui sont exposées ci-dessous, suggèrent que, dans certaines conditions d'alimentation, le pouvoir de fixation du calcium évolue avec l'âge. Il est donc permis de se demander si les résultats obtenus seraient les mêmes à un autre stade de la croissance du Rat.

2<sup>o</sup> Avant la mise en expérience, les animaux utilisés recevaient tous

un régime alimentaire qui contenait 0,33 p. 100 de calcium. Ils ont alors été soumis brusquement à de nouveaux régimes, dont le taux calcique s'échelonnait entre 0,037 p. 100 et 2,05 p. 100.

Les études rapportées dans les chapitres IV et V ne tiennent pas compte d'une éventuelle adaptation de l'organisme à des régimes pauvres ou exagérément riches en calcium. Or, cette adaptation exige peut-être un certain temps pour se manifester par des modifications dans l'utilisation physiologique du calcium alimentaire.

Ces considérations nous ont amené à entreprendre une étude systématique de l'influence de l'âge sur l'assimilation du calcium, chez des animaux soumis, pendant la plus grande partie de leur croissance active, à des régimes plus ou moins riches en cet élément.

## A. — TRAVAUX ANTÉRIEURS

De 1925 à 1941, SHERMAN et collab. ont poursuivi, au laboratoire de l'Université de Columbia, une série de recherches consacrées à l'influence du taux calcique alimentaire sur la teneur en calcium de l'organisme du Rat à divers stades de son développement (132, 128, 159, 151, 82, 130, 81). De nombreux régimes alimentaires à base de produits naturels (blé, viande, lait en poudre) ont été utilisés dans ces recherches. Par suite, un certain nombre de comparaisons a porté sur des groupes d'animaux soumis à des régimes dont le taux calcique n'était en réalité qu'une des variables.

Seuls, nous intéressent ici les travaux effectués avec un même régime de base, donné tel quel ou additionné d'un sel de calcium à doses diverses.

LANFORD et SHERMAN (82) ont dosé le calcium dans l'organisme de rats âgés de 1, 2, 3, 6 et 12 mois, qui avaient reçu depuis le sevrage un régime de base *A* formé de cinq parties de farine de blé intégrale (additionnée de 2 p. 100 de chlorure de sodium) et d'une partie de lait entier en poudre, et complété ou non par du carbonate de calcium. Un travail identique a été effectué par LANFORD, CAMPBELL et SHERMAN (81) avec un régime de base *B* mieux équilibré, — assurant d'ailleurs une croissance plus rapide —, qui comprenait deux parties de farine de blé intégrale (toujours additionnée de 2 p. 100 de chlorure de sodium) et une partie de lait entier en poudre.

Les auteurs ont indiqué les quantités et les pourcentages de calcium trouvés dans les carcasses des animaux à chaque stade étudié. A partir de ces résultats, nous avons calculé les quantités moyennes de calcium fixées quotidiennement au cours des deux premiers mois d'expérience, c'est-à-dire pendant la plus grande partie de la période de croissance active (tableau XIV).

TABLEAU XIV

*Rétention calcique de jeunes rats soumis à des régimes de taux calciques divers  
(Valeurs calculées d'après SHERMAN et collab.)*

RÉGIME A (5 parties de blé, 1 partie de lait en poudre)			RÉGIME B (2 parties de blé, 1 partie de lait en poudre)		
Taux calcique alimentaire	Rétention calcique		Taux calcique alimentaire	Rétention calcique	
	2 <sup>e</sup> mois	3 <sup>e</sup> mois		2 <sup>e</sup> mois	3 <sup>e</sup> mois
p. 100	mg par jour	mg par jour	p. 100	mg par jour	mg par jour
0,20	12,9	19,0	0,35	25,4	29,4
0,64	23,2	21,2	0,48	31,6	28,0
0,80	24,3	22,7	0,64	29,7	28,6

Pour chaque expérience, ces calculs montrent que les animaux soumis aux deux régimes les plus riches en calcium fixent cet élément en quantités identiques pendant le deuxième et le troisième mois de la vie ; au contraire, ceux qui reçoivent dans chaque cas le régime le moins riche en calcium en retiennent plus au cours du troisième mois qu'au cours du second. Cette constatation pourrait suggérer qu'avec le temps, l'organisme animal est capable de s'adapter à un régime insuffisamment riche en calcium en l'utilisant mieux : mais en l'absence de données sur les quantités de calcium ingérées, il est impossible d'être affirmatif.

D'autre part, les recherches de SHERMAN et collab. n'ont comporté qu'un petit nombre de déterminations très espacées dans le temps : le calcium n'a été dosé dans l'organisme entier qu'au début des 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> mois ; entre la 1<sup>re</sup> et la 3<sup>e</sup> détermination, le poids des animaux a passé de 40 g à 170-220 g. Sur une durée aussi longue, trois « sondages » ne suffisent évidemment pas pour prendre une vue d'ensemble de l'évolution du pouvoir de fixation du calcium au cours de la croissance active (1).

## B. — RECHERCHES PERSONNELLES

### I. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Pour des raisons indépendantes de notre volonté, cette nouvelle étude a été effectuée au moyen de rats provenant d'un élevage différent de celui qui nous avait fourni nos premiers sujets d'expérience. Ces rats avaient reçu depuis le sevrage la provende n° 2, dont la composition est indiquée au chapitre I.

(1) Ajoutons que le régime A utilisé par SHERMAN et collab. n'assure qu'une croissance assez lente : en moyenne, les rats soumis à ce régime prennent quotidiennement 2,4 g, du 30<sup>e</sup> au 60<sup>e</sup> jour et 1,9 g, du 60<sup>e</sup> au 90<sup>e</sup> jour, tandis que, dans les mêmes conditions, les animaux soumis au régime B prennent d'abord 2,9 g, puis 2,5 g. SHERMAN et collab. admettent d'ailleurs que leur régime A est insuffisamment riche en riboflavine et en vitamine A.

TABLEAU XV

(1<sup>re</sup> partie)

*Evolution du pouvoir de fixation du calcium  
au cours du temps en fonction du taux calcique alimentaire  
chez le Rat soumis à une alimentation sans vitamine D*

Régimes et animaux	Ca ingéré	Ca fécal	Ca urinaire	Ca tot. excr.	Ca retenu	$\frac{100}{\text{Ca fécal}} \times$ Ca excr.	$\frac{100}{\text{Ca urin.}} \times$ Ca excr.	Bilan calcique
	mg	mg	mg	mg	mg	p. 100	p. 100	p. 100
<i>Rég. I (0,035 p. 100 Ca).</i>								
1 <sup>re</sup> semaine .....	17,13	10,23	1,01	11,24	5,89	91,0	8,98	34,4
2 <sup>e</sup> semaine .....	11,47	7,50	0,72	8,22	3,25	91,2	8,76	28,3
3 <sup>e</sup> semaine .....	13,61	6,96	0,78	7,74	5,87	89,9	10,08	43,1
4 <sup>e</sup> semaine .....	16,79	7,94	1,03	8,97	7,82	88,5	11,48	46,6
5 <sup>e</sup> semaine .....	16,97	9,31	0,42	9,73	7,24	95,7	4,32	42,7
<i>Total ou Moyenne (1).</i>	<i>75,97</i>	<i>41,94</i>	<i>3,96</i>	<i>45,90</i>	<i>30,07</i>	<i>91,4</i>	<i>8,6</i>	<i>39,6</i>
<i>Rég. II</i>								
<i>(0,055 p. 100 Ca)</i>								
1 <sup>re</sup> semaine .....	32,85	7,26	1,45	8,71	24,14	83,3	16,65	73,5
2 <sup>e</sup> semaine .....	25,29	5,34	1,10	6,44	18,85	82,9	17,08	74,6
3 <sup>e</sup> semaine .....	29,34	4,60	1,72	6,32	23,02	72,8	27,21	78,4
4 <sup>e</sup> semaine .....	33,45	4,70	1,30	6,00	27,45	78,3	21,67	82,1
5 <sup>e</sup> semaine .....	31,16	4,52	1,25	5,77	25,39	78,3	21,66	81,5
<i>Total ou Moyenne (1).</i>	<i>152,09</i>	<i>26,42</i>	<i>6,82</i>	<i>33,24</i>	<i>118,85</i>	<i>79,5</i>	<i>20,5</i>	<i>78,1</i>
<i>Rég. III</i>								
<i>(0,105 p. 100 Ca).</i>								
1 <sup>re</sup> semaine .....	64,94	7,22	1,33	8,55	56,39	84,4	15,55	86,8
2 <sup>e</sup> semaine .....	59,71	12,06	0,78	12,84	46,87	93,9	6,07	78,5
3 <sup>e</sup> semaine .....	62,79	10,16	0,75	10,91	51,88	93,1	6,87	86,9
4 <sup>e</sup> semaine .....	54,23	10,13	1,25	11,38	42,85	89,0	10,98	79,0
5 <sup>e</sup> semaine .....	59,83	11,97	1,22	13,19	46,64	90,7	9,25	77,9
<i>Total ou Moyenne (1).</i>	<i>301,50</i>	<i>51,54</i>	<i>5,33</i>	<i>56,87</i>	<i>244,63</i>	<i>90,6</i>	<i>9,4</i>	<i>81,1</i>

(1) Total pour les colonnes 1 à 5. Moyenne pour les colonnes 6 à 8.

TABLEAU XV

(2<sup>e</sup> partie)

*Evolution du pouvoir de fixation du calcium  
au cours du temps en fonction du taux calcique alimentaire  
chez le Rat soumis à une alimentation sans vitamine D*

Régimes et animaux	Ca ingéré	Ca fécal	Ca urinaire	Ca tot. excr.	Ca retenu	$\frac{100}{\text{Ca fécal}} \times$ Ca excr.	$\frac{100}{\text{Ca urini.}} \times$ Ca excr.	Bilan calcique
	mg	mg	mg	mg	mg	p. 100	p. 100	p. 100
<i>Rég. IV</i> (0,155 p. 100 Ca).								
1 <sup>re</sup> semaine .....	105,1	26,2	1,12	27,3	77,8	95,9	4,10	74,0
2 <sup>e</sup> semaine .....	109,2	27,7	1,12	28,8	80,4	96,1	3,89	73,6
3 <sup>e</sup> semaine .....	101,2	25,4	1,77	27,2	74,0	93,5	6,51	73,1
4 <sup>e</sup> semaine .....	116,1	34,0	1,70	35,7	80,4	95,2	4,76	69,2
5 <sup>e</sup> semaine .....	113,8	32,7	1,52	34,2	79,6	95,6	4,44	70,0
Total ou Moyenne (1).	545,4	146,0	7,23	153,2	392,2	95,3	4,7	71,9
<i>Rég. V</i> (0,255 p. 100 Ca).								
1 <sup>re</sup> semaine .....	193,8	74,8	1,36	76,2	117,6	98,2	1,78	60,7
2 <sup>e</sup> semaine .....	197,5	64,2	1,07	65,3	132,2	98,8	1,18	66,9
3 <sup>e</sup> semaine .....	202,3	70,0	1,37	71,4	130,9	98,1	1,92	64,7
4 <sup>e</sup> semaine .....	227,5	117,2	1,40	118,6	108,9	98,8	1,18	47,9
5 <sup>e</sup> semaine .....	223,7	121,2	1,95	123,1	100,6	98,4	1,58	44,9
Total ou Moyenne (1).	1 044,8	447,4	7,15	454,6	590,2	98,4	1,6	56,5
<i>Rég. VI</i> (0,455 p. 100 Ca).								
1 <sup>re</sup> semaine .....	308,2	116,9	1,80	118,7	189,5	98,5	1,52	61,5
2 <sup>e</sup> semaine .....	312,8	125,4	1,20	126,6	186,2	99,0	0,95	59,5
3 <sup>e</sup> semaine .....	310,8	144,2	1,52	145,7	165,1	99,0	1,04	53,1
4 <sup>e</sup> semaine .....	359,5	190,1	2,05	192,1	158,4	98,9	1,06	45,2
5 <sup>e</sup> semaine .....	360,1	200,8	1,99	202,8	157,3	99,0	0,98	43,7
Total ou Moyenne (1).	1 642,4	777,4	8,56	785,7	856,7	98,9	1,1	52,6

(1) Total pour les colonnes 1 à 5. Moyenne pour les colonnes 6 à 8.

TABLEAU XV

(3<sup>e</sup> partie)

*Evolution du pouvoir de fixation du calcium  
au cours du temps en fonction du taux calcique alimentaire  
chez le Rat soumis à une alimentation sans vitamine D*

Régimes et animaux	Ca ingéré	Ca fécal	Ca urinaire	Ca tot. excr.	Ca retenu	$\frac{100}{\text{Ca fécal}} \times$ $\frac{\text{Ca excr.}}{\text{Ca}} \times$	$\frac{100}{\text{Ca urin.}} \times$ $\frac{\text{Ca excr.}}{\text{Ca}} \times$	Bilan calcique
	mg	mg	mg	mg	mg	p. 100	p. 100	p. 100
<i>Rég. VII</i> (0,655 p. 100 Ca).								
1 <sup>re</sup> semaine .....	479,0	235,8	2,70	238,5	240,5	98,9	1,13	50,2
2 <sup>e</sup> semaine .....	493,6	232,3	2,19	234,5	259,1	99,1	0,93	52,5
3 <sup>e</sup> semaine .....	524,2	366,2	2,24	368,4	155,8	99,4	0,61	29,7
4 <sup>e</sup> semaine .....	543,9	352,3	2,24	354,5	189,4	99,4	0,63	34,8
5 <sup>e</sup> semaine .....	491,0	354,9	0,90	355,8	135,2	99,7	0,25	27,5
Total ou Moyenne (1).	2 531,7	1 541,5	10,27	1 551,7	980,0	99,3	0,7	38,7
<i>Rég. VIII</i> (1,055 p. 100 Ca).								
1 <sup>re</sup> semaine .....	861,7	577,8	22,26	600,1	261,6	96,3	3,71	30,4
2 <sup>e</sup> semaine .....	858,2	568,5	21,84	590,3	267,9	96,3	3,70	31,2
3 <sup>e</sup> semaine .....	905,1	757,8	19,41	777,2	127,9	97,5	2,50	14,1
4 <sup>e</sup> semaine .....	900,9	670,6	19,45	690,0	210,9	97,2	2,82	23,4
5 <sup>e</sup> semaine .....	1 052,1	872,8	17,12	889,9	162,2	98,1	1,92	15,4
Total ou Moyenne (1).	4 578,0	3 447,5	100,08	3 547,5	1 030,5	97,1	2,9	22,9
<i>Rég. IX</i> (2,055 p. 100 Ca).								
1 <sup>re</sup> semaine .....	1 644,1	1 129,9	31,60	1 161,5	482,6	97,3	2,72	29,4
2 <sup>e</sup> semaine .....	1 677,3	1 262,1	32,92	1 295,0	382,3	97,5	2,54	22,8
3 <sup>e</sup> semaine .....	1 687,6	1 261,3	35,97	1 297,3	390,3	97,2	2,77	23,1
4 <sup>e</sup> semaine .....	1 844,7	1 443,2	22,76	1 466,0	378,7	98,5	1,55	20,5
5 <sup>e</sup> semaine .....	1 726,4	1 444,1	51,83	1 495,9	230,5	96,5	3,46	13,4
Total ou Moyenne (1).	8 580,1	6 540,6	175,08	6 715,7	1 864,4	97,4	2,6	21,8

(1) Total pour les colonnes 1 à 5. Moyenne pour les colonnes 6 à 8.

TABLEAU XVI

(1<sup>re</sup> partie)

*Evolution du pouvoir de fixation du calcium  
au cours du temps en fonction du taux calcique alimentaire  
chez le Rat soumis à une alimentation renfermant de la vitamine D*

Régimes et animaux	Ca ingéré	Ca fécal	Ca urinaire	Ca tot. excr.	Ca retenu	Ca fécal × 100 Ca excr.	Ca urin. × 100 Ca excr.	Bilan calcique
	mg	mg	mg	mg	mg	p. 100	p. 100	p. 100
<i>Rég. I bis</i> (0,035 p. 100 Ca).								
1 <sup>re</sup> semaine .....	22,94	4,83	1,35	6,18	16,76	78,2	21,84	70,0
2 <sup>e</sup> semaine .....	26,73	3,34	1,27	4,61	22,12	72,4	27,55	82,7
3 <sup>e</sup> semaine .....	31,72	4,07	1,28	5,35	26,37	76,1	23,92	83,1
4 <sup>e</sup> semaine .....	30,96	1,96	1,32	3,28	27,68	59,8	40,24	89,4
5 <sup>e</sup> semaine .....	30,35	4,24	0,90	5,14	25,21	82,5	17,51	83,0
Total ou Moyenne (1).	142,70	18,44	6,12	24,56	118,14	75,0	25,0	82,6
<i>Rég. II bis</i> (0,055 p. 100 Ca).								
1 <sup>re</sup> semaine .....	35,35	4,73	1,05	5,78	29,57	81,8	18,17	83,6
2 <sup>e</sup> semaine .....	35,17	3,93	1,19	5,12	29,95	76,8	23,24	85,4
3 <sup>e</sup> semaine .....	39,20	2,68	1,06	3,74	35,46	71,7	28,34	90,0
4 <sup>e</sup> semaine .....	49,56	1,82	1,06	2,88	46,68	63,2	36,80	94,2
5 <sup>e</sup> semaine .....	52,71	4,74	1,48	6,22	46,49	76,2	23,79	88,2
Total ou Moyenne (1).	211,89	17,90	5,84	23,74	188,15	75,4	24,6	88,8
<i>Rég. III bis</i> (0,105 p. 100 Ca).								
1 <sup>re</sup> semaine .....	62,9	5,85	1,62	7,47	55,4	78,3	21,69	88,1
2 <sup>e</sup> semaine .....	56,1	4,26	1,48	5,74	50,4	74,2	25,78	89,8
3 <sup>e</sup> semaine .....	61,2	4,51	1,07	5,58	55,6	80,8	19,17	90,8
4 <sup>e</sup> semaine .....	66,0	5,20	1,06	6,26	59,7	83,1	16,93	90,5
5 <sup>e</sup> semaine .....	80,4	5,18	1,58	6,76	73,6	76,5	23,37	91,5
Total ou Moyenne (1).	326,6	25,00	6,81	31,81	294,7	78,6	21,4	90,2

(1) Total pour les colonnes 1 à 5. Moyenne pour les colonnes 6 à 8.

TABLEAU XVI

(2<sup>e</sup> partie)

*Evolution du pouvoir de fixation du calcium  
au cours du temps en fonction du taux calcique alimentaire  
chez le Rat soumis à une alimentation renfermant de la vitamine D*

Régimes et animaux	Ca ingéré	Ca fécal	Ca urinaire	Ca tot. excr.	Ca retenu	$\frac{100}{\text{Ca fécal}} \times$ Ca excr.	$\frac{100}{\text{Ca urin.}} \times$ Ca excr.	Bilan calcique
	mg	mg	mg	mg	mg	p. 100	p. 100	p. 100
<i>Rég. IV bis</i> (0,155 p. 100 Ca).								
1 <sup>re</sup> semaine .....	116,2	4,29	2,32	6,61	109,6	64,9	35,10	94,3
2 <sup>e</sup> semaine .....	99,3	4,94	1,25	6,19	93,1	79,8	20,19	93,7
3 <sup>e</sup> semaine .....	96,9	3,97	1,51	5,48	91,4	72,4	27,55	94,3
4 <sup>e</sup> semaine .....	113,8	3,02	1,72	4,74	109,1	63,7	36,29	95,9
5 <sup>e</sup> semaine .....	115,4	3,97	1,49	5,46	109,9	72,7	27,29	95,2
Total ou Moyenne (1).	541,6	20,19	8,29	28,48	513,1	70,9	29,1	94,7
<i>Rég. V bis</i> (0,255 p. 100 Ca).								
1 <sup>re</sup> semaine .....	169,3	14,83	1,62	16,45	152,9	99,1	9,85	90,3
2 <sup>e</sup> semaine .....	165,3	13,84	1,54	15,38	149,9	89,0	10,01	90,7
3 <sup>e</sup> semaine .....	170,9	11,38	1,16	12,54	158,4	99,7	9,25	92,7
4 <sup>e</sup> semaine .....	188,5	17,93	1,28	19,21	169,3	93,3	6,66	89,8
5 <sup>e</sup> semaine .....	195,6	34,30	1,50	35,80	159,8	95,8	4,19	81,2
Total ou Moyenne (1).	889,6	92,28	7,10	99,38	790,3	92,9	7,1	88,8
<i>Rég. VI bis</i> (0,455 p. 100 Ca)								
1 <sup>re</sup> semaine .....	336,8	79,3	2,94	82,2	254,6	96,4	3,58	75,5
2 <sup>e</sup> semaine .....	341,7	124,7	1,26	126,0	215,7	99,0	1,00	63,1
3 <sup>e</sup> semaine .....	350,5	129,8	1,32	131,1	219,4	99,0	1,01	62,6
4 <sup>e</sup> semaine .....	397,9	181,3	1,42	182,7	215,2	99,2	0,78	54,1
5 <sup>e</sup> semaine .....	388,8	228,1	1,95	230,0	158,8	99,1	0,85	40,8
Total ou Moyenne (1).	1 815,7	743,2	8,89	752,0	1 063,7	98,8	1,2	58,6

(1) Total pour les colonnes 1 à 5. Moyenne pour les colonnes 6 à 8.

TABLEAU XVI

(3<sup>e</sup> partie)

*Evolution du pouvoir de fixation du calcium  
au cours du temps en fonction du taux calcique alimentaire  
chez le Rat soumis à une alimentation renfermant de la vitamine D*

Régimes et animaux	Ca ingéré	Ca fécal	Ca urinaire	Ca tot. excr.	Ca retenu	Ca fécal × 100 Ca excr.	Ca urin. × 100 Ca excr.	Bilan calcique
	mg	mg	mg	mg	mg	p. 100	p. 100	p. 100
<i>Rég. VII bis</i> (0,655 p. 100 Ca)								
1 <sup>re</sup> semaine .....	464,9	190,5	8,83	199,3	265,6	95,6	4,43	57,1
2 <sup>e</sup> semaine .....	468,3	243,5	7,15	250,6	217,7	97,1	2,85	46,5
3 <sup>e</sup> semaine .....	474,1	286,0	4,53	290,5	183,6	98,4	1,56	38,7
4 <sup>e</sup> semaine .....	503,2	329,8	4,62	334,4	168,8	98,6	1,36	33,5
5 <sup>e</sup> semaine .....	479,5	399,4	5,31	404,7	74,8	98,7	1,31	15,6
Total ou Moyenne (1).	2 390,0	1 448,2	30,44	1 479,5	910,5	97,9	2,1	38,1
<i>Rég. VIII bis</i> (1,055 p. 100 Ca).								
1 <sup>re</sup> semaine .....	720,8	422,5	19,17	441,7	279,1	95,7	4,34	38,7
2 <sup>e</sup> semaine .....	700,0	521,4	15,98	537,4	162,6	97,0	2,97	23,2
3 <sup>e</sup> semaine .....	700,2	513,9	14,08	528,0	172,2	97,3	2,67	24,6
4 <sup>e</sup> semaine .....	838,5	637,8	15,35	653,1	185,4	97,6	2,35	22,1
5 <sup>e</sup> semaine .....	884,0	785,3	14,26	799,6	84,4	98,2	1,78	9,5
Total ou Moyenne (1).	3 843,5	2 880,9	78,84	2 959,8	883,7	97,3	2,7	23,0
<i>Rég. IX bis</i> (2,055 p. 100 Ca).								
1 <sup>re</sup> semaine .....	1 792,0	1 509,1	24,48	1 533,6	258,4	98,4	1,60	14,4
2 <sup>e</sup> semaine .....	1 716,6	1 314,8	19,66	1 334,5	382,1	98,5	1,47	22,2
3 <sup>e</sup> semaine .....	1 879,2	1 486,7	27,37	1 514,1	365,1	98,2	1,81	19,4
4 <sup>e</sup> semaine .....	1 890,6	1 547,5	29,10	1 576,6	314,0	98,2	1,84	16,6
5 <sup>e</sup> semaine .....	1 881,0	1 748,2	20,90	1 769,1	111,9	98,8	1,18	5,9
Total ou Moyenne (1).	9 159,4	7 606,3	121,51	7 727,9	1 431,6	98,4	1,57	15,6

(1) Total pour les colonnes 1 à 5. Moyenne pour les colonnes 6 à 8.

L'expérience a porté sur 108 jeunes rats répartis en 18 lots de 6 sujets, en prenant les précautions habituelles. Ces 18 lots ont été soumis aux régimes déjà utilisés, dont la composition a été indiquée antérieurement (voir le chapitre IV). Nous rappelons seulement, ci-dessous, leurs teneurs en calcium et en vitamine D. Les teneurs en calcium sont très légèrement diminuées par suite de modifications dans l'origine de certains produits.

Régimes	Calcium (p. 100)	Ca/P	Vitamine D (U.I. p. 100 g)
I	0,035	0,14	0
II	0,055	0,22	0
III	0,115	0,46	0
IV	0,155	0,62	0
V	0,255	1,02	0
VI	0,455	1,82	0
VII	0,655	2,62	0
VIII	1,055	4,22	0
IX	2,055	8,22	0
I bis	0,035	0,14	300
II bis	0,055	0,22	300
III bis	0,115	0,46	300
IV bis	0,155	0,62	300
V bis	0,255	1,02	300
VI bis	0,455	1,82	300
VII bis	0,655	2,62	300
VIII bis	1,055	4,22	300
IX bis	2,055	8,22	300

Sur chaque lot, 5 bilans successifs d'une semaine ont été effectués, sans aucune interruption. A la fin des 5 semaines, le poids corporel des animaux n'était pas stabilisé. Mais on sait que, la croissance active terminée, le Rat continue à prendre du poids par formation de dépôts de graisses. Pratiquement, nous avons cessé d'effectuer des bilans au moment où la vitesse de croissance des rats soumis aux régimes les mieux équilibrés, commençait à diminuer ou à présenter des irrégularités chez certains sujets.

Dans un travail qui portait sur plus de 100 animaux et qui devait comporter pour chacun 5 périodes, il nous était impossible de doser le calcium dans chaque échantillon individuel de fèces et d'urine. Nous avons dû nous contenter d'effectuer des dosages, pour chaque lot d'animaux et pour chaque période métabolique, dans un échantillon moyen de fèces et d'urine obtenu par mélange des urines individuelles ou des fèces préalablement séchées et pulvérisées.

## II. — RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Le comportement des 108 rats a été normal pendant les 5 semaines d'expérience.

Cependant, comme dans les recherches précédentes, l'appétit des sujets appartenant aux lots les moins riches en calcium, — surtout parmi ceux qui ne recevaient pas de vitamine D —, est resté inférieur à celui des autres. Nous indiquerons plus loin les quantités de nourriture consommées en fonction du taux calcique alimentaire.

Les résultats obtenus sont réunis dans les tableaux XV et XVI, qui sont présentés de la même manière que ceux des deux chapitres précédents.

### III. — DISCUSSION

Nous examinerons successivement l'évolution, au cours de la croissance :

- de la dépense calcique minimum ;
- de l'excrétion et de la rétention du calcium alimentaire.

#### 1° La dépense calcique minimum : son évolution au cours de la croissance

L'examen des valeurs citées dans les tableaux XV et XVI montre que, comme dans les recherches qui font l'objet des chapitres IV et V, la perte calcique totale tend vers un minimum lorsque le taux calcique alimentaire est très faible.

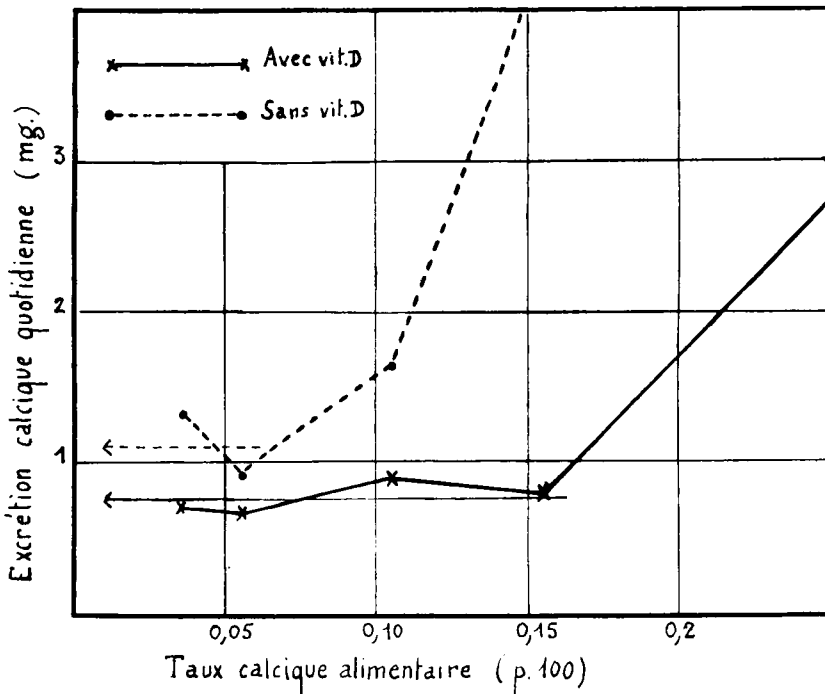


FIG. 16. — Valeur approximative de la dépense calcique minimum.

La tendance de l'excrétion calcique à la stabilisation est particulièrement nette chez les animaux qui reçoivent de la vitamine D (fig. 16) : pour les quatre premiers lots, les quantités de calcium éliminées pendant

la durée totale de l'expérience sont pratiquement les mêmes. Cette constance remarquable justifie, semble-t-il, l'extrapolation pour les valeurs du taux calcique alimentaire comprises entre 0 et 0,037 p. 100 : la « dépense calcique minimum » serait de l'ordre de 0,7 mg à 0,8 mg par jour (fig. 16).

En l'absence de vitamine D, les faits sont moins nets. L'excrétion calcique minimum ne semble atteinte que pour les lots I et II, et elle paraît plus élevée qu'en présence de vitamine D : elle atteindrait un peu plus de 1 mg (fig. 16).

Les valeurs de la dépense calcique minimum, déduites de nos recherches, sont inférieures à celles citées par d'autres auteurs, qui ont travaillé pourtant avec des régimes purifiés plus pauvres en calcium que les nôtres (taux calciques alimentaires inférieurs à 0,01 p. 100) et contenant de la vitamine D. Dans ces conditions, LONGWELL (89) obtient des excrétions de 1,4 mg à 2,9 mg par jour chez des rats de 198-236 g, tandis que COLE et collab. (27) citent une valeur moyenne de 7,8 mg pour des animaux dont le poids moyen est de 238 g. Nous y voyons une raison de plus de penser que, dans nos expériences, l'excrétion minimum expérimentale correspond réellement à la dépense calcique minimum <sup>(1)</sup>.

La dépense calcique minimum évolue, au cours du temps, de la façon suivante :

a) En valeur absolue, on ne constate aucune élévation de la dépense calcique minimum au cours du temps.

b) Les proportions de la dépense calcique minimum qui correspondent respectivement à la perte fécale et à la perte urinaire de calcium sont très irrégulières d'une semaine à une autre dans tous les lots. Cependant, la part qui revient à la perte urinaire est exceptionnellement importante pendant toute la durée de la croissance (20 à 30 p. 100 de la perte totale).

c) La dépense calcique minimum rapportée au kg de poids vif s'abaisse au cours de la croissance. Chez les rats qui reçoivent de la vitamine D, elle décroît du début à la fin de l'expérience, de 10-13 mg par kg de poids et par jour à 5-7 mg. Cet abaissement peut être dû au fait que la dépense calcique minimum demeure réellement indépendante du poids des animaux, ce qui serait surprenant ; mais il peut aussi constituer une réponse de l'organisme à des conditions de nutrition anormales.

Quoi qu'il en soit, les faits qui viennent d'être rapportés sont en

<sup>(1)</sup> On pourrait nous objecter que LONGWELL et COLE ont travaillé sur des rats d'un poids supérieur à celui des nôtres. Cependant, le poids de certains des sujets étudiés par LONGWELL ne dépassait pas 200 g alors que, dans nos recherches, les animaux des lots I bis à IV bis pesaient, en fin d'expérience, de 140 à 180 g ; la différence n'est pas considérable. De plus, nous soulignons plus loin que, pour des rats dont le poids passe de 60-80 g à 160-180 g, la dépense calcique minimum n'augmente pas en valeur absolue au cours du temps.

désaccord avec les vues de MITCHELL sur la dépense calcique minimum, vues que nous croyons nécessaire de rappeler brièvement pour les discuter.

Se basant sur les chiffres cités par un certain nombre d'expérimentateurs, MITCHELL (100) porte sur un même graphique les points qui représentent l'excrétion calcique de 139 sujets humains adultes (exprimée en mg par kg de poids corporel et par jour) en fonction de l'ingestion

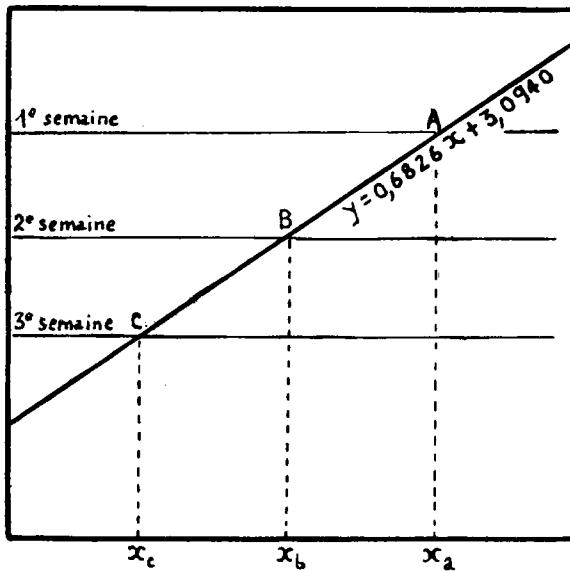


FIG. 17.

de calcium (exprimée de la même manière). Il constate (fig. 17) que le nuage de points obtenu peut être représenté par une droite d'équation :

$$y = 0,6826 x + 3,0940$$

Cette équation a été appliquée par MITCHELL, à diverses espèces animales. Partant des résultats obtenus par divers auteurs, chez des sujets jeunes ou adultes, soumis à une alimentation pauvre en calcium ou au jeûne complet, il constate que ce mode de calcul conduit généralement à des valeurs qui correspondent aux résultats expérimentaux chez le Porc, animal dont le poids est voisin de celui de l'Homme, mais qui leur sont très inférieures chez les petits animaux (Chien, Lapin, Rat). Si l'on admet que la dépense calcique minimum est, comme le métabolisme de base, proportionnelle à la puissance 0,74 du poids du corps, les valeurs calculées se rapprochent des valeurs expérimentales, mais l'écart reste considérable.

Nous avons nous-même appliqué l'équation établie par MITCHELL au calcul de l'excrétion calcique moyenne de nos animaux. Les valeurs ainsi

calculées sont, dans l'ensemble, très supérieures aux valeurs expérimentales (tableau XVII). Or, en calculant la valeur théorique de la dépense calcique à partir des résultats obtenus chez le Rat par COLE et collab. (27) et par LONGWELL (89), MITCHELL avait conclu en sens exactement inverse.

TABLEAU XVII

*Comparaison de l'excrétion calcique expérimentale  
et de l'excrétion calcique calculée par l'équation  $y = 0,6826 x + 3,0940$   
pour divers taux calciques alimentaires*

Lots et semaines	Poids moyen	Ca ingéré moyen par jour	Ca excrété moyen par jour (expérimental)	Ca excrété moyen par jour (calculé)
	g	mg p. kg de poids	mg p. kg de poids	mg p. kg de poids
<i>Lot I</i>				
1 <sup>re</sup> semaine .....	75	32,6	21,4	25,4
3 <sup>e</sup> semaine .....	84	23,1	13,2	18,9
5 <sup>e</sup> semaine .....	100	24,2	13,9	19,6
<i>Lot II</i>				
1 <sup>re</sup> semaine .....	78	60,2	15,9	44,2
3 <sup>e</sup> semaine .....	100	41,9	9,0	31,7
5 <sup>e</sup> semaine .....	122	36,5	6,7	28,0
<i>Lot I bis</i>				
1 <sup>re</sup> semaine .....	82	40,0	10,8	30,4
3 <sup>e</sup> semaine .....	122	37,1	6,3	25,3
5 <sup>e</sup> semaine .....	149	29,1	4,9	23,0
<i>Lot II bis</i>				
1 <sup>re</sup> semaine .....	95	53,2	8,7	40,4
3 <sup>e</sup> semaine .....	125	44,8	4,3	34,7
5 <sup>e</sup> semaine .....	150	50,2	5,9	38,4
<i>Lot III bis</i>				
1 <sup>re</sup> semaine .....	86	104,5	12,4	74,4
3 <sup>e</sup> semaine .....	114	76,6	7,0	55,4
5 <sup>e</sup> semaine .....	144	79,8	6,7	57,6
<i>Lot IV bis</i>				
1 <sup>re</sup> semaine .....	87	190,8	10,8	133,3
3 <sup>e</sup> semaine .....	116	119,3	6,7	84,5
5 <sup>e</sup> semaine .....	156	104,5	4,9	74,4

Il nous semble possible d'expliquer assez simplement cette contradiction. Sur la figure 17, nous avons tracé la droite théorique de MITCHELL et trois droites parallèles à l'axe des abscisses, qui représentent respectivement la valeur approximative de la dépense calcique minimum à 3 stades de l'expérience (1<sup>re</sup>, 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> semaines). Chez nos animaux, toutes les valeurs de l'ingestion calcique sont nettement supérieures aux abscisses  $x_a$ ,  $x_b$ ,  $x_c$  correspondant aux points de rencontre A, B, C de la droite de MITCHELL avec nos trois droites : dans ces conditions, les valeurs expérimentales de la dépense calcique sont inévitablement plus faibles que les valeurs calculées au moyen de l'équation

$$y = 0,6826 x + 3,0940.$$

Si nous avons utilisé des régimes plus pauvres en calcium, les abscisses

correspondantes auraient pu être inférieures à  $x_a$ ,  $x_b$  et  $x_c$ ; dans ce cas, les valeurs expérimentales auraient été supérieures aux valeurs calculées.

C'est pensons-nous, cette dernière possibilité qui est réalisée dans les expériences de COLE et collab. et de LONGWELL sur lesquelles s'appuie MITCHELL. En effet, comme nous l'avons déjà fait remarquer, les régimes employés par ces expérimentateurs sont plus pauvres que les nôtres en calcium.

En conclusion, il apparaît que l'équation établie par MITCHELL au moyen de valeurs obtenues chez l'être humain adulte ne peut s'appliquer au cas du Rat jeune ou adulte. Suivre MITCHELL, c'est admettre que tout accroissement du taux calcique alimentaire entraîne une élévation de la quantité de calcium éliminée par l'organisme. Or, nos recherches montrent qu'il n'en est rien chez le Rat en croissance.

## 2° Évolution de l'excrétion et de la rétention du calcium au cours de la croissance

En dehors des données des tableaux XV et XVI, les figures 18 à 21 indiquent l'influence du taux calcique alimentaire sur les quantités de calcium retenues et sur le coefficient de rétention.

Nous ne discuterons pas ici les résultats obtenus, de manière aussi détaillée que dans les chapitres IV et V. Ces résultats confirment pour l'essentiel ceux de nos expériences antérieures : nous chercherons donc simplement quels faits nouveaux apporte la présente étude, en ce qui concerne l'évolution de l'excrétion et de la rétention du calcium *au cours du temps*. De ce point de vue, les principales conclusions nous semblent les suivantes.

a) L'évolution des quantités de calcium *excrétées* au cours de la croissance est sous la dépendance du taux calcique alimentaire et de la présence (ou de l'absence) de vitamine D dans la ration.

*En l'absence de vitamine D*, nous avons vu que, pour les deux premiers lots, l'excrétion calcique est au minimum, et qu'au cours du temps, elle reste stable ou tend à diminuer. A partir du lot III au contraire, la quantité de calcium éliminée est supérieure à la dépense calcique minimum et elle *augmente avec le temps*, surtout lorsque le régime est riche en calcium (lots VI à IX).

D'autre part, on constate que l'augmentation de la quantité de calcium excrétée est d'autant plus précoce que le taux calcique alimentaire est plus élevé : elle se manifeste à partir de la quatrième semaine pour les lots V et VI, de la troisième semaine pour les lots VII et VIII et de la seconde semaine pour le lot IX.

*En présence de vitamine D*, les faits observés sont nettement différents. Pour les 4 premiers lots, nous avons vu que la perte de calcium

reste constante et égale à elle-même au cours du temps, à moins qu'elle ne tende à diminuer légèrement. Dans le cas du lot V bis, elle est déjà plus élevée, mais reste constante pendant 4 semaines : ce n'est qu'au cours de la 5<sup>e</sup> qu'elle s'accroît. Enfin, dans le cas des lots VI bis à IX bis, l'excrétion est d'emblée très élevée, mais, en dépit de quelques irrégularités, il semble qu'elle s'accroît assez régulièrement de semaine en semaine.

Avec ou sans vitamine D, les faits observés peuvent se résumer suivant le même schéma. Lorsque le taux calcique alimentaire s'élève, les processus se succèdent dans l'ordre suivant :

— l'excrétion est d'abord minimum et indépendante de la quantité de calcium ingérée ; elle reste stable ou tend à diminuer légèrement avec le temps ;

— puis elle s'élève au-dessus de la dépense minimum, mais au cours du temps, elle ne s'accroît que très peu ou tardivement ;

— enfin, l'excrétion, très élevée, augmente très vite avec le temps.

L'effet de la vitamine D est double :

— elle assure le passage du 1<sup>er</sup> au 2<sup>e</sup> processus et du 2<sup>e</sup> au 3<sup>e</sup> pour des taux calciques alimentaires moins élevés ;

— elle « étale » l'éventail des valeurs de l'excrétion calcique pour les lots VI bis à IX bis en abaissant cette excrétion au cours des premières semaines, mais en la relevant dans les dernières : de sorte qu'au total, en 5 semaines d'expérience, la quantité de calcium éliminée est du même ordre de grandeur, que l'alimentation renferme ou non de la vitamine D.

b) L'évolution de la *rétenion calcique* et du *coefficient de rétenion* au cours du temps ne suit pas exactement celle de l'excrétion, en raison des variations de l'appétit des animaux.

*En l'absence de vitamine D* (fig. 18), la quantité de calcium retenue, qui croît avec le taux calcique alimentaire, se maintient pour chacun des lots I à IV à un niveau sensiblement constant pendant toute la durée de l'expérience. A partir du lot V au contraire, elle diminue avec le temps. Peu marqué encore pour les lots V et VI, son abaissement devient considérable pour les lots VII à IX, dont les sujets ne fixent plus à la fin, que la moitié environ des quantités de calcium qu'ils renaient au début. Cependant, cet abaissement, si marqué soit-il, est toujours assez tardif, sauf pour le lot IX.

*En présence de vitamine D* (fig. 19), il semble que la rétenion tende à augmenter légèrement avec le temps pour les deux ou trois premiers lots. Tout en s'accroissant avec le taux calcique alimentaire, elle reste à peu près constante pendant la durée de l'expérience pour les lots IV bis et V bis. Enfin, à partir du lot VI bis, elle diminue avec le temps, cette diminution se manifestant dès la 2<sup>e</sup> semaine et se transformant à la fin en un véritable effondrement pour les lots VII bis à IX bis.

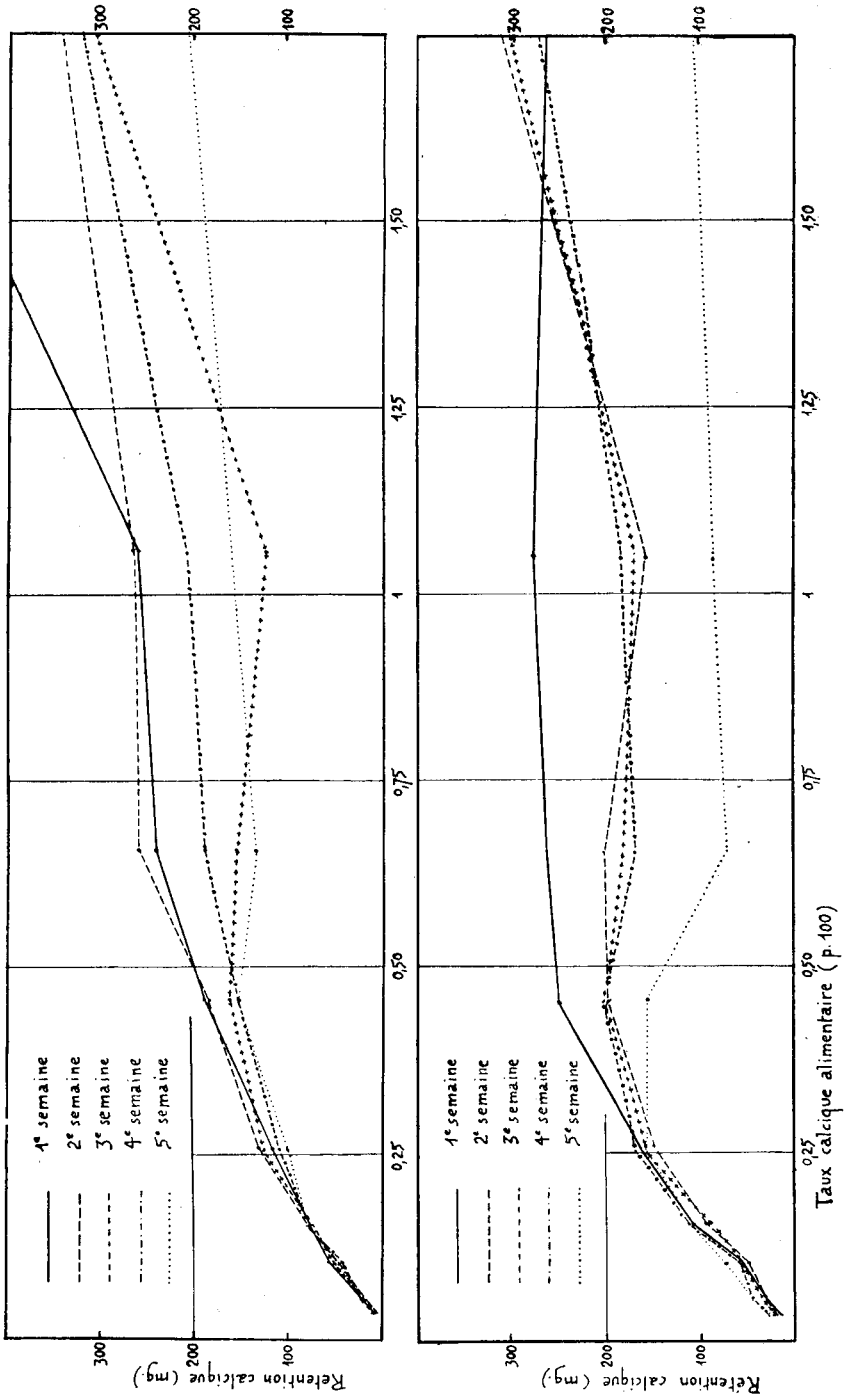


FIG. 18 (en haut). — Influence du taux calcique alimentaire sur l'évolution de la rétention calcique au cours du temps (en l'absence de vitamine D)  
FIG. 19. — Influence du taux calcique alimentaire et de la vitamine D sur le coefficient de rétention calcique au cours du temps (en présence de vitamine D).

En résumé, la rétention du calcium en l'absence de vitamine D est constante au cours du temps lorsque le régime est pauvre en calcium ; mais elle diminue d'autant plus avec le temps que le régime en est plus riche. Si le régime fournit de la vitamine D, la rétention calcique augmente d'abord légèrement avec le temps, puis, pour des taux calciques plus élevés, elle en devient indépendante et enfin s'abaisse très nettement.

Dans les conditions où nous nous sommes placé, l'action de la vitamine D est complexe :

- elle augmente la quantité de calcium retenue pendant la durée de l'expérience par les animaux dont le régime contient moins de 0,5 p. 100 de calcium (lots I bis à VI bis) ;

- au cours du temps, il semble qu'elle accroisse légèrement le pouvoir de fixation du calcium des animaux soumis à un régime pauvre en calcium ;

- elle diminue la valeur du taux calcique alimentaire à partir de laquelle la quantité de calcium retenue s'abaisse avec le temps, en rend l'abaissement plus précoce, et l'accentue ;

- enfin, son effet sur la rétention calcique s'inverse lorsque le taux calcique alimentaire est très élevé : elle diminue alors momentanément le pouvoir de fixation du calcium de l'organisme. Toutefois, cet effet ne se maintient pas pendant toute la durée de la croissance (fig. 19).

Le coefficient de rétention du calcium (fig. 20 et 21) suit en gros la même évolution que la rétention calcique, avec quelques irrégularités supplémentaires. On remarquera en particulier qu'en l'absence de vitamine D, le maximum aigu de la première partie de la courbe ne fait nullement place, avec le temps, à un plateau.

**CONCLUSIONS GÉNÉRALES.** — L'organisme du Rat paraît incapable de s'adapter avec le temps à une insuffisance calcique, du moins en l'absence d'apport alimentaire de vitamine D ; par contre, lorsqu'on lui fournit cette vitamine en quantité convenable, son pouvoir de fixation du calcium tend à augmenter progressivement.

Il n'en est pas de même lorsque le régime contient une quantité de calcium excessive : même en l'absence de vitamine D, on observe alors, au cours du temps, un abaissement de plus en plus marqué de la quantité de calcium retenue ; la vitamine D ne fait qu'augmenter l'efficacité du « refus » de l'organisme. Si l'excès de l'apport calcique est très marqué, la vitamine abaisse d'emblée la rétention calcique, exerçant ainsi un effet inverse de celui qu'on lui a toujours reconnu jusqu'ici ; mais cet effet ne se maintient pas très longtemps.

Peut-on parler réellement ici d'un effet d'adaptation, ou plus simplement d'un effet direct de l'âge, les besoins en calcium des animaux diminuant normalement vers la fin de la période de croissance active ? Nous sommes tenté de répondre que ces deux effets n'en font qu'un.

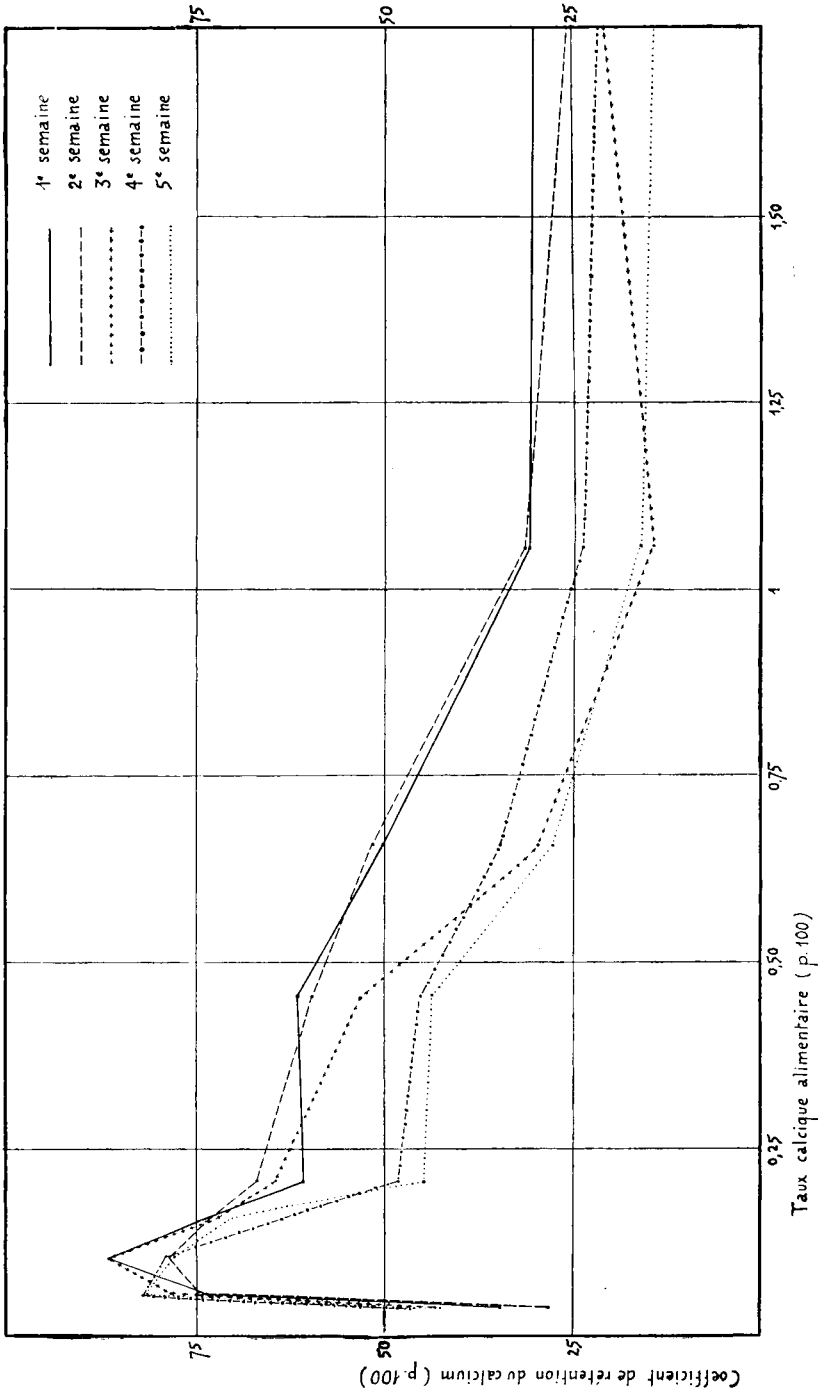


FIG. 20. --- Evolution du coefficient de rétention calcique au cours du temps en fonction de la teneur en calcium du régime alimentaire, chez des animaux ne recevant de pas vitamine D.

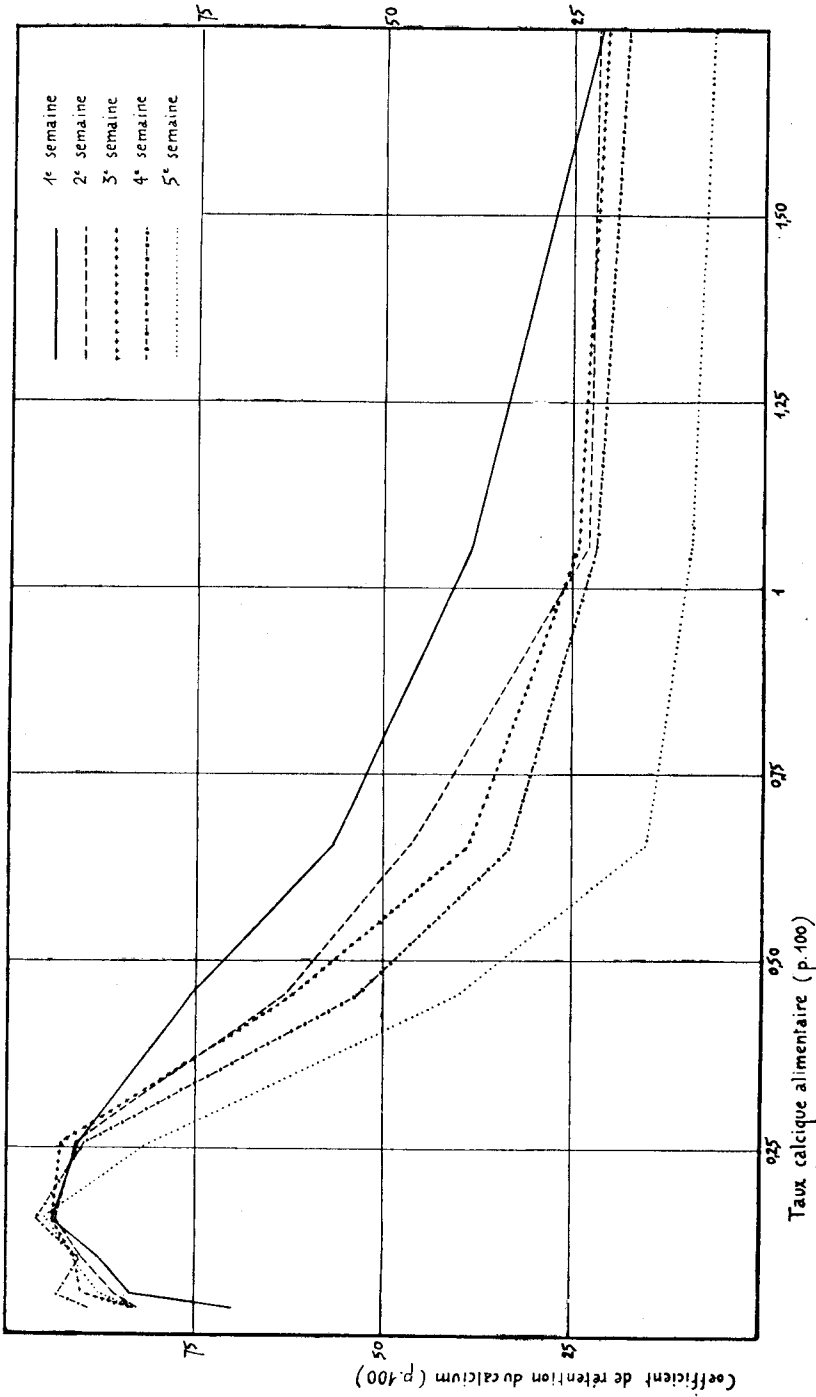


FIG. 21. — Evolution du coefficient de rétention calcique au cours du temps en fonction de la teneur en calcium du régime alimentaire, chez des animaux ne recevant pas de vitamine D.

La quantité de calcium retenue pendant la durée totale de l'expérience par les animaux dont le régime assure un apport libéral de cet élément ne dépend plus guère du taux calcique alimentaire. Seul, le *rythme* de la calcification est modifié ; l'organisme dont le régime n'est pas surchargé exagérément de calcium fixe cet élément en quantités qui décroissent lentement avec le temps, alors que celui qui en reçoit beaucoup trop en fixe une grande quantité au début, puis s'adapte en réduisant sa rétention de manière très marquée.

#### QUATRIÈME PARTIE

### TENEUR EN CALCIUM DU RÉGIME ALIMENTAIRE ET RACHITISME EXPÉRIMENTAL

#### Chapitre VII

### TAUX CALCIQUE ALIMENTAIRE ET RACHITISME EXPÉRIMENTAL

Les études métaboliques fournissent des renseignements irremplaçables sur le degré de calcification des organismes supérieurs. Elles ne suffisent pas cependant pour affirmer que le développement osseux est parfaitement normal.

Aussi avons-nous cru utile de compléter les recherches précédentes par une étude succincte de l'influence du taux calcique alimentaire sur le développement du rachitisme expérimental.

#### A. — TRAVAUX ANTÉRIEURS

Chez le jeune Rat, l'effet rachitigène de divers régimes semi-naturels ou artificiels, riches en calcium et pauvres en phosphore, a été signalé entre 1920 et 1930 par de nombreux expérimentateurs (Mc COLLUM et collab. (92), SHERMAN et PAPPENHEIMER (133), PAPPENHEIMER, Mc CANN et ZUCKER (109), GOLDBLATT (55), STEENBOCK et BLACK (143), KARELITZ et SHOHL (75), L. RANDOIN et LECOQ (116), etc.).

En général, l'effet rachitigène de ces régimes ne se manifeste que lorsque leur rapport calcium/phosphore est très élevé (4 à 6 dans la plupart des cas). Il suffit souvent, pour faire disparaître cet effet, ajouter aux régimes une quantité de phosphore assez faible ou d'abaisser leur teneur en calcium de manière que leur rapport Ca/P tombe aux environs de 2 ou 3. Ainsi, la simple addition de 0,07 p. 100 de phosphore

au régime rachitigène 84 de SHERMAN et PAPPENHEIMER, — addition qui en fait passer le taux phosphoré de 0,09 à 0,16 p. 100 et le rapport Ca/P de 6 à 3,5 —, assure la prévention complète du rachitisme.

La possibilité d'obtenir des cas très nets de rachitisme expérimental chez le Rat avec des régimes pauvres en calcium et riches en phosphore, a été signalée moins souvent : elle a fait cependant l'objet des travaux de PAPPENHEIMER, Mc CANN et ZUCKER (109), ainsi que de Mc COLLUM et collab. (93).

Enfin, SHOHL et WOLBACH (137) ont montré que, contrairement à une opinion longtemps admise, l'existence d'un déséquilibre accentué du rapport alimentaire calcium/phosphore n'est pas indispensable pour le développement du rachitisme. Un régime très pauvre à la fois en phosphore et en calcium avec un rapport Ca/P normal peut l'entraîner.

Mais, dans le domaine qui nous occupe, les travaux les plus intéressants sont ceux qui ont comporté une étude systématique de l'influence du taux calcique alimentaire et du rapport Ca/P sur le développement du rachitisme chez le jeune Rat.

Le premier travail de ce genre est dû à MEDES (98), qui a utilisé des régimes contenant de 0,12 à 1,02 p. 100 de calcium et dont le rapport Ca/P variait de 0,67 à 3,5. Un seul de ces régimes a entraîné des cas de rachitisme : il contenait 0,372 p. 100 de calcium et 0,124 p. 100 de phosphore (Ca/P = 3). Malheureusement, les régimes comparés par MEDES sont peu nombreux, leur teneur en magnésium n'est pas constante (0,006 à 0,024 p. 100) et les vitamines y sont fournies sous forme d'un extrait d'épinard à doses variables, mais toujours élevées (5 à 20 p. 100) ; or, on sait que l'acide oxalique de l'épinard abaisse considérablement l'utilisation physiologique du calcium de ce légume (41, 140, 29), ou des autres aliments ingérés en même temps que lui.

BETHKE et collab. (11) ont repris l'étude du problème avec plusieurs régimes semi-naturels à base de maïs et de tourteau de soja. Ces régimes étaient par conséquent assez riches en acide phytique (corps qui, comme l'acide oxalique, peut rendre le calcium alimentaire inutilisable). La teneur en calcium des régimes s'échelonnait entre 0,06 et 1,16 p. 100 (par introduction de quantités variables de carbonate de calcium). Nous avons schématisé les conclusions de BETHKE au moyen d'un tableau dans lequel le signe (—) signifie « absence de rachitisme », le signe (+) « rachitisme », et le signe (++) « rachitisme aigu ».

Rapport Ca/P	Taux calcique alimentaire (p. 100)				
	0,06	0,24	0,42	0,79	1,16
0,32.....	—	—	—	+	++
0,42.....	—	—	—	—	+
0,52.....	—	—	—	—	—

D'après ces résultats, le rachitisme se développerait surtout lorsque

le régime est riche en calcium et que son rapport Ca/P est peu élevé. Avec des régimes ne contenant que 0,06 p. 100 de calcium (Ca/P = 0,32 — 0,52), il n'y aurait pas de rachitisme, malgré l'insuffisance du développement osseux des animaux et la pauvreté des os en matières minérales.

Une étude plus complète du problème a été réalisée par BROWN et collab. (20) avec un régime à base de maïs (comme celui de ВЕТНКЕ) additionné de quantités variables de carbonate de calcium et de phosphate disodique. Les résultats essentiels sont résumés dans le tableau ci-dessous, où le nombre de croix utilisé indique la gravité du rachitisme, le signe (—) signifiant comme précédemment « absence de rachitisme » et le signe (...) « expérience non faite ».

Rapport Ca/P	Taux calcique alimentaire (p. 100)				
	0,12	0,25	0,37	0,50	0,75
1 .....	++	—	....	—	—
2 .....	....	++	....	—	....
3 .....	....	....	+++	....	+
4 .....	....	....	....	++++	....
6 .....	....	....	....	....	+++++
8 .....	....	....	....	....	....

Rapport Ca/P	Taux calcique alimentaire (p. 100)					
	1	1,5	2	2,5	3	4
1 .....	—	....	—	....	—	—
2 .....	—	....	—	....	—	—
3 .....	....	—	....	....	—	—
4 .....	+++	....	—	....	—	—
6 .....	....	++++	....	++	—	—
8 .....	+++++	....	++++	....	....	+

D'après ce tableau, on voit qu'il est possible d'obtenir du rachitisme à peu près pour tous les taux calciques alimentaires. Si le taux calcique est peu élevé, on obtient le rachitisme avec des régimes dont le rapport Ca/P est égal à l'unité ; et si ce taux est considérable, avec des régimes dont le rapport Ca/P est beaucoup plus élevé. Toutefois, ainsi qu'on s'en rend compte immédiatement en examinant le tableau ci-dessus, les recherches de BROWN et collab. n'ont pas été conçues en vue de déterminer l'influence du taux calcique alimentaire sur le développement du rachitisme, mais celle du taux de phosphore. Si l'on traduit schématiquement leurs conclusions en tenant compte de ce point de vue, celles-ci deviennent beaucoup plus claires :

Rapport Ca/P	Taux de phosphore alimentaire (p. 100)						
	0,12	0,25	0,50	1	2	3	4
1 .....	++	—	—	—	—	—	—
2 .....	++	—	—	—	—	....	....
3 .....	+++	+	—	—	....	....	....
4 .....	++++	+++	—	—	....	....	....
6 .....	+++++	++++	—	....	....	....	....
8 .....	+++++	+++	+	....	....	....	....

Ce tableau montre que l'effet rachitigène du régime alimentaire est d'autant plus accusé que le régime est moins riche en phosphore et que

le rapport Ca/P est plus élevé. L'effet de régimes très riches en phosphore et de rapport Ca/P très bas n'a pas été étudié.

MONNIER et BONNET (105) ont montré qu'au pH de l'intestin, la formation d'un complexe phospho-calcique par les phosphates primaire et secondaire aux dépens des ions calcium, rend compte de la nécessité de maintenir le rapport Ca/P du régime alimentaire voisin d'un optimum pour prévenir le développement du rachitisme et, plus généralement, de tous les troubles de décalcification. Ces auteurs ont proposé un diagramme qui permet de prévoir la tolérance de l'organisme vis-à-vis des excès éventuels du calcium ou du phosphore en fonction du pH intestinal.

## B. — RECHERCHES PERSONNELLES

Les recherches que nous avons entreprises ne constituent qu'une contribution modeste à l'étude du problème, car elles ont été effectuées avec des régimes de taux calciques très divers (0,035 à 2,05 p. 100), mais de taux phosphoré fixe (0,25 p. 100).

Nous n'avons pu effectuer ces recherches avec les sujets utilisés pour les études métaboliques rapportées précédemment, car ils pesaient déjà de 60 à 80 g au début des expériences. Or, comme COWARD (30), nous avons toujours constaté que le rachitisme expérimental apparaît plus rapidement chez des rats de 40 g que chez des sujets plus développés.

Vingt-sept jeunes rats mâles de 40 g, de même provenance que ceux qui ont servi aux recherches décrites dans la troisième partie de ce travail, ont été soumis aux régimes I à IX sans vitamine D dont la composition a été indiquée plus haut (tableau V).

Deux radiographies ont été faites, le 14<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jours : elles portaient sur la zone fémoro-tibio-rotulienne, dont l'examen donne, ainsi que l'ont montré BOURDILLON et collab. (16), une idée précise du degré de rachitisme. Chez les animaux atteints, on observe un élargissement de la zone cartilagineuse d'accroissement interdiaphyso-épiphysaire du tibia. Il est inutile d'anesthésier les animaux avant de les radiographier. Nous les enfermons dans une boîte en bois de dimension convenable, munie d'un couvercle de plomb ; seules en dépassent une patte et la naissance de la queue, qui sont maintenues en extension au moyen d'une pièce de bois.

L'examen des radiographies nous a montré que, seuls, les animaux des lots I et II, dont le régime contient respectivement 0,37 p. 100 de calcium (Ca/P = 0,15) et 0,66 p. 100 de calcium (Ca/P = 0,27) sont atteints de rachitisme aigu. Dans les 7 autres lots, — c'est-à-dire pour des taux calciques alimentaires de 0,11 à 2,05 p. 100 —, il n'y a pas de rachitisme, sauf un cas léger dans le lot III.

D'après ces résultats, ce sont donc les régimes très pauvres en calcium et de rapport Ca/P peu élevé qui, dans les conditions où nous nous sommes placé, entraînent le rachitisme. Au contraire, les régimes VIII et IX, très riches en calcium (1,05 et 2,05 p. 100) et de rapport Ca/P très élevé (4,3 et 8,3) n'ont manifesté dans les mêmes conditions aucun effet rachitigène.

Ces faits paraissant difficilement conciliables avec ceux obtenus dans les expériences citées précédemment, nous avons effectué une seconde étude radiographique chez de nouveaux sujets soumis aux régimes VIII et IX. La conclusion de la première étude a été pleinement confirmée.

Il apparaît donc que des régimes riches en calcium et de rapport calcium/phosphore très élevé ne permettent pas toujours d'obtenir le rachitisme expérimental. Dans ce domaine, les conditions d'équilibre alimentaire ont probablement une influence déterminante.

## CINQUIÈME PARTIE

### CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES BESOINS CALCIQUES DU RAT AU COURS DE LA CROISSANCE

#### Chapitre VIII

#### BESOINS EN CALCIUM DU JEUNE RAT

Parmi les divers problèmes qui peuvent se poser au nutritionniste, la détermination des besoins alimentaires de l'organisme humain ou animal est à la fois l'un des plus importants et l'un des plus délicats.

La notion même de « besoin alimentaire » est difficile à définir. Théoriquement, on peut poser qu'elle correspond à la quantité de principes nutritifs dont l'apport est nécessaire pour assurer le développement normal de l'organisme et son maintien en bon état de santé. Mais une telle définition suppose que l'on est en mesure de préciser ce que l'on entend par « croissance normale » et par « état de santé normal ».

On appelle généralement *croissance normale* d'une espèce animale ou d'une population humaine, la croissance moyenne de sujets bien nourris et apparemment en bon état de santé. Cette croissance peut s'exprimer dans des diagrammes types, — on en a proposé un grand nombre pour

l'espèce humaine —, ou dans des formules du genre de celles de BRODY (18) pour l'enfant. Dans le cas du Rat, il est impossible de définir avec précision une vitesse de croissance moyenne : on sait en effet que chez des animaux de même souche, soumis à divers types de régimes convenablement équilibrés, le gain de poids quotidien pendant la période où la croissance est la plus active peut aller de 2 à 5 g. Doit-on considérer que la croissance la plus rapide correspond à un optimum physiologique ? Rien ne permet de l'affirmer. Il se peut que certaines surcharges alimentaires entraînent une activation du développement sans avantages pour l'organisme, peut-être même préjudiciable à certains points de vue : ainsi, Mc CAY (91) a montré qu'un ralentissement de la croissance chez le rat sous l'influence d'une légère sous-alimentation, s'accompagne d'un accroissement important de la longévité.

Quant à l'*état de santé*, c'est d'abord l'absence de lésions nutritionnelles : d'où l'idée d'évaluer les besoins de l'organisme d'après les quantités de principes nutritifs strictement nécessaires pour prévenir tout trouble apparent de carence. Ce qui revient en somme à définir, suivant une expression utilisée en 1942 dans un rapport du « Food and Nutrition Board » (U.S.A.), une *nutrition de sécurité*, basée sur la détermination de *besoins minima*. Mais l'absence apparente de signes de carence ne signifie pas nécessairement que les besoins nutritifs de l'organisme soient parfaitement satisfaits : il peut exister une certaine marge entre les quantités de principes nécessaires pour prévenir ces troubles et celles qui assurent l'état de santé le meilleur, compte-tenu du jeu des autres facteurs qui le conditionnent. En d'autres termes, on peut opposer, à la notion de *besoins minima*, celle de *besoins optima*. C'est ce point de vue qu'a adopté par exemple la Société des Nations :

« C'est la science moderne, lit-on dans l'un des rapports du Comité spécialisé de la S.D.N. (138), qui a développé l'idée d'une alimentation optimum et qui lui a conféré une importance prééminente. L'alimentation optimum est celle qui assure à l'individu son plein développement et augmente sa résistance à la maladie.

Le standard d'une alimentation suffisante, comme celui de l'hygiène en général, ne saurait être limité à celui qu'exige la prophylaxie des maladies évitables au moyen d'une alimentation minimum ou simplement suffisante : l'objet d'une alimentation adéquate est de créer la santé au moyen d'un régime optimum ».

Cette position, qui n'est pas dépourvue de fondements idéologiques, nous paraît cependant pouvoir être admise dans ses grandes lignes, même par le nutritionniste qui entend « se garder dans son objectivité de tout sentiment » (152).

Ceci admis, il reste malheureusement bien difficile de définir un régime optimum. C'est que, comme le fait remarquer TREMOLIÈRES (152) :

« Si les données sur la biochimie des aliments, des tissus et des divers métabolismes sont considérables, les données scientifiques sur la santé, l'activité, sont extrêmement pauvres. »

En effet, de quels critères disposons-nous pour évaluer les taux de principes nutritifs « optima » ?

Les critères d'activité ont leur intérêt, au moins pour la détermination des besoins en énergie et en certains principes qui jouent un rôle important dans le métabolisme intermédiaire des substances énergétiques. Mais leur signification est essentiellement relative puisque, comme TREMOLIÈRES le souligne, l'organisme est capable de « s'ajuster » à des rations insuffisantes en modifiant spontanément ses conditions de vie <sup>(1)</sup>. Au surplus, il est bien évident que les critères d'activité ne sont applicables qu'à l'Homme, — en fonction des exigences de la vie sociale, — et à quelques espèces d'animaux domestiques à qui l'Homme demande d'effectuer des travaux déterminés ; chez un animal de laboratoire tel que le Rat, il n'ont aucun sens.

Des critères généraux tels que la résistance aux agressions extérieures, — notamment aux agressions microbiennes —, la longévité, les capacités de reproduction, peuvent être utilisés pour tous les principes nutritifs. Mais leur application est souvent difficile.

Restent les études métaboliques. Ces études constituent une base indispensable dans tout essai de détermination des besoins nutritifs de l'organisme. Mais, comme dans le cas des critères généraux cités plus haut, il n'est pas toujours facile de tirer de ces études des conclusions parfaitement objectives.

Il nous a donc semblé intéressant, dans le cas particulier du besoin en calcium au cours de la croissance, de confronter les données obtenues au moyen de plusieurs méthodes.

## I. — TAUX CALCIQUE ALIMENTAIRE ET CROISSANCE PONDÉRALE

Bien qu'il soit impossible de définir avec précision la *vitesse de croissance normale* du Rat, on ne saurait négliger les indications que peut fournir l'étude de l'influence du taux calcique alimentaire sur le développement pondéral des animaux, pour la détermination de leurs besoins calciques.

<sup>(1)</sup> Aussi TREMOLIÈRES propose-t-il de substituer aux termes « besoin minimum » et « besoin optimum », celui de « besoin ajusté » (sous-entendu : à des conditions de vie déterminées).

### 1<sup>o</sup> Travaux antérieurs

L'influence du taux calcique alimentaire sur la rapidité de la croissance a été étudiée chez le Rat par de nombreux auteurs. Malheureusement, la grande diversité des régimes alimentaires utilisés, — notamment en ce qui concerne la valeur du rapport Ca/P et l'importance de l'apport de vitamine D —, rend difficile la comparaison des résultats obtenus.

Travaillant sur des rats de 45 à 60 g, âgés de 25 jours, avec un régime à base de maïs jaune et de tourteau de soja, donné seul ou additionné de doses plus ou moins importantes de carbonate de calcium, BETHKE et collab. (11) ont obtenu les résultats suivants :

Taux calcique alimentaire (p. 100)	Rapport Ca/P	Gain de poids en 3 mois (en g)
0,06	0,18	+ 44
0,24	0,73	+ 108
0,42	1,24	+ 103
0,79	2,39	+ 48
1,16	3,62	+ 39

D'après ces résultats, il existerait une certaine marge de taux calciques capable d'assurer un gain de poids maximum, la croissance étant fortement retardée par une insuffisance ou par un excès d'apport calcique (1).

L'effet défavorable des taux calciques alimentaires élevés a été également noté par YUDKIN (162), qui a soumis de jeunes rats à des rations contenant jusqu'à 3 p. 100 de calcium sous forme de carbonate.

Avec des régimes contenant de 0,4 à 1 p. 100 de calcium, de rapport Ca/P constant (1,7 — 1,8) et relativement riches en vitamine D (25 U.I. par animal et par jour), BACHMANN et collab. (7) n'ont pas observé de différences dans le gain de poids de jeunes rats mâles qu'ils ont suivis pendant 70 jours ; par contre, le gain de poids des femelles soumises au régime le plus riche en calcium était abaissé. SCHIELDS et MITCHELL (134) ont signalé, eux aussi, une plus grande sensibilité des femelles aux taux calciques alimentaires élevés : mais cette sensibilité s'exerce ici en sens inverse, puisque le passage du taux calcique alimentaire de 0,6 à 1 p. 100 stimule leur « croissance adulte », alors que celle des mâles n'est pas modifiée.

Les statistiques établies par SHERMAN et collab. (126), au laboratoire de la Columbia University, présentent un intérêt tout particulier, car elles ont porté sur un nombre élevé de sujets provenant d'élevages

(1) On remarquera que les gains de poids obtenus par BETHKE et collab. sont faibles. Il est permis de penser que ce fait est dû à un mauvais équilibre de la ration, qui comprend notamment une proportion importante de maïs : on sait en effet que l'introduction de fortes quantités de cette céréale dans le régime du Rat peut déprimer la croissance (80).

soumis depuis plusieurs générations à des régimes de taux calcique déterminé. D'après ces statistiques, l'addition de carbonate de calcium à des régimes de base formés respectivement de 5 parties de blé pour 1 de lait entier en poudre (rég. A), ou de 2 parties de blé pour 1 du même lait (rég. B), ne modifie guère la vitesse de croissance : cette addition fait cependant passer le taux calcique alimentaire de 0,20 à 0,80 p. 100 (rég. A) et de 0,35 à 0,64 p. 100 (rég. B).

Enfin, FAIRBANKS et MITCHELL (40) ont montré que l'influence défavorable des régimes hypocalciques sur la croissance peut continuer à s'exercer chez des animaux qui, après y avoir été soumis pendant un certain temps, reçoivent ensuite une alimentation riche en calcium.

## 2° Recherches personnelles

Nos études de croissance ont porté sur 198 sujets pesant initialement de 60 à 80 g et appartenant à deux séries différentes :

- 90 avaient reçu avant la mise en expérience la provende n° 1 (1) ;
- les 108 autres avaient reçu la provende n° 2 (1).

La croissance des animaux de la 1<sup>re</sup> série a été suivie pendant 12 semaines et celle des sujets de la 2<sup>e</sup> série pendant 6 semaines.

En l'absence de vitamine D (fig. 22 et 23), la croissance est nettement retardée dans la première série pour les lots I à VI et dans la seconde pour les lots I à IV.

Le ralentissement de la croissance provoqué par l'insuffisance calcique chez les animaux qui ne reçoivent pas de vitamine D est *immédiat*. Voici, par exemple, le gain de poids quotidien des sujets de la 1<sup>re</sup> série soumis aux régimes I à VI pendant les 3 premiers jours :

Lot I : 3,45 g	Lot III : 4,08 g	Lot V : 4,58 g
Lot II : 3,41 g	Lot IV : 4,33 g	Lot VI : 5,00 g

Par contre, contrairement à BETHKE et collab. (11) et à YUDKIN (162), nous n'avons pas noté de ralentissement de croissance chez les animaux soumis aux régimes les plus riches en calcium. Pensant que la durée de l'expérience n'avait peut-être pas été suffisante, nous l'avons prolongée de 16 nouvelles semaines pour les rats de la 1<sup>re</sup> série appartenant aux lots VI (rég. à 0,47 p. 100 Ca) et IX (rég. à 2,07 p. 100 Ca) avec ou sans vitamine D. Malgré tout, nous n'avons pas observé de différence significative dans l'évolution pondérale des animaux des lots VI et IX.

Nous avons vu que le taux calcique alimentaire nécessaire pour que le gain de poids maximum soit atteint est, en l'absence de vitamine D, nettement plus élevé pour les animaux de la première série que pour ceux

(1) Voir dans le chapitre I la composition des provendes. Les séries 1 et 2 ont servi respectivement aux recherches qui font l'objet de la 2<sup>e</sup> et de la 3<sup>e</sup> parties du présent travail. La composition des régimes alimentaires est indiquée aux chapitres IV et VI.

de la seconde. Avons-nous le droit d'en conclure que les besoins en calcium des sujets des deux séries sont nettement différents ? — Nous ne le pensons pas. En effet, tant que la vitesse de croissance n'a pas atteint le maximum pour la seconde série, les courbes de la figure 22 sont pratiquement les mêmes pour les deux séries : ce qui revient à dire qu'à un même apport de calcium correspond, dans ces limites, une même vitesse de croissance. C'est seulement lorsque le plafond est atteint pour la seconde série que des différences se manifestent, les animaux de la première série exigeant un apport supplémentaire de calcium pour que leur vitesse de croissance continue à s'accroître. Il semble donc que ce soient les *capacités de croissance*, beaucoup plus que la grandeur des besoins calciques proprement dits, qui différencient les deux séries.

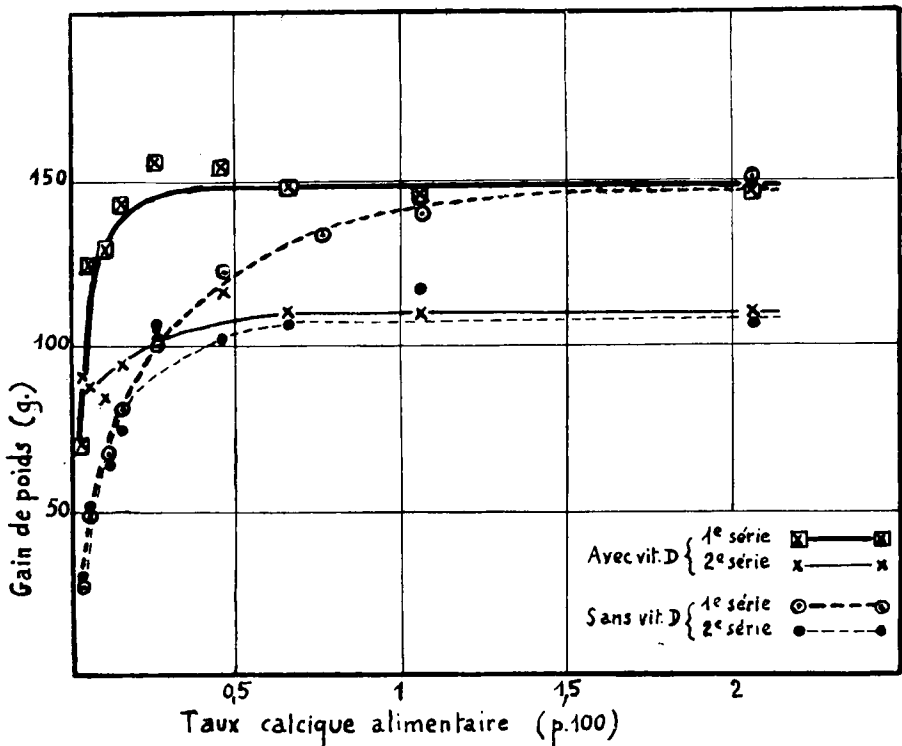


FIG. 22. — Influence du taux calcique alimentaire sur le gain de poids (après 6 semaines).

On retrouve ainsi la notion de « besoins ajustés », proposée par TREMOLIÈRES. Les besoins ajustés à une vitesse de croissance déterminée sont les mêmes dans les deux séries, tant que le gain de poids maximum n'est atteint dans aucune d'entre elles ; au contraire, les besoins ajustés à la vitesse de croissance maximum sont différents, parce que les valeurs de cette vitesse sont elles-mêmes différentes.

*En présence de vitamine D*, le fait le plus marquant est l'atténuation

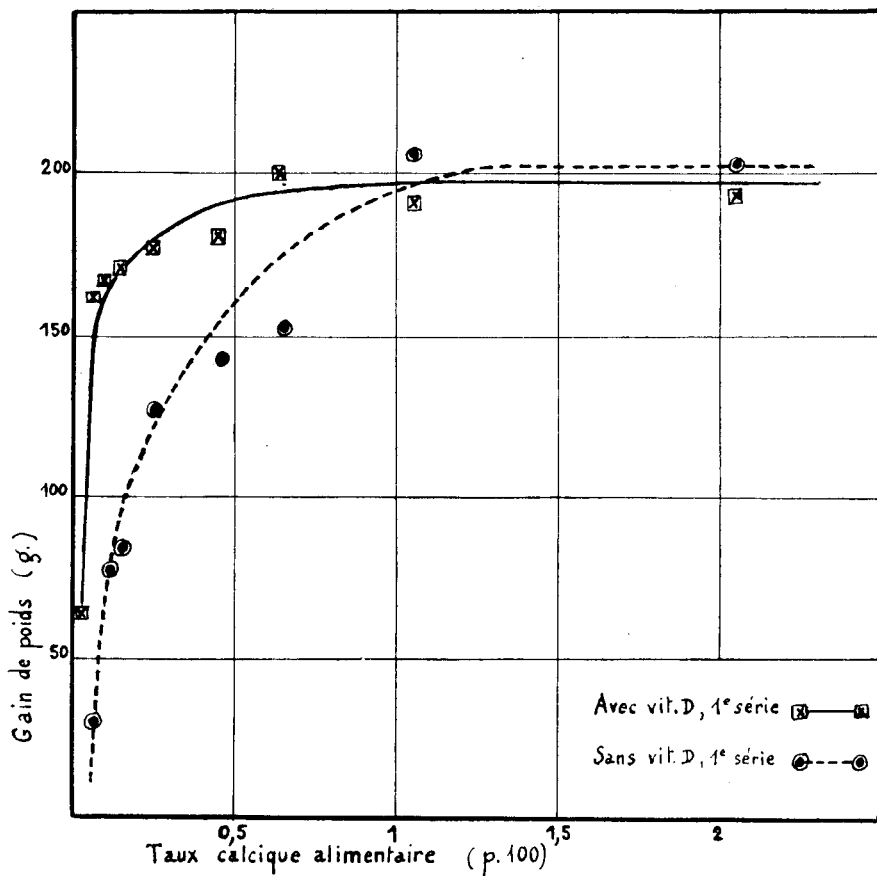


FIG. 23. — Influence du taux calcique alimentaire sur le gain de poids (après 12 semaines, 1<sup>re</sup> série).

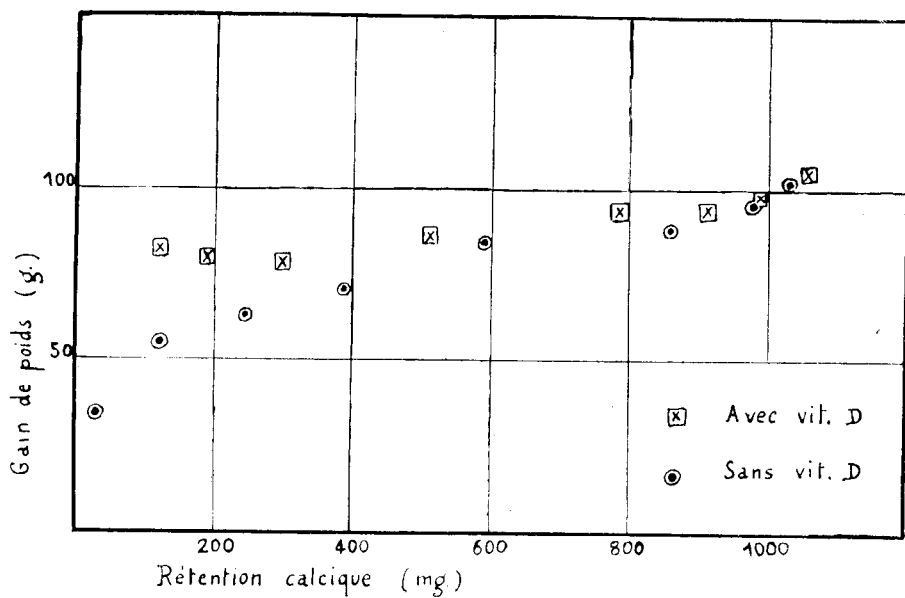


FIG. 24. — Gain de poids, en 5 semaines, en fonction de la rétention calcique (2<sup>e</sup> série).

de l'influence du taux calcique alimentaire sur le développement pondéral. Dans la première série, les animaux du lot I sont seuls à présenter une croissance franchement déficiente. Il suffit donc d'une quantité de calcium très minime (moins de 0,1 p. 100 du régime) pour que la vitesse de croissance atteigne une valeur élevée, inférieure de 20 p. 100 tout au plus à la vitesse maximum.

Par ailleurs, l'étude de l'influence de la vitamine D sur l'utilisation physiologique du calcium suggère que cette vitamine possède un *effet de croissance propre*, indépendant de son action sur la rétention calcique. En effet, si l'on trace les courbes qui représentent les gains de poids en fonction des quantités de calcium *retenues*, on constate qu'à rétention calcique égale, les rats qui reçoivent de la vitamine D croissent plus vite que les autres (fig. 24).

## II. — SYMPTOMES CLINIQUES DE CARENCE CALCIQUE. ESSAI D'APPLICATION A LA DÉTERMINATION DES BESOINS EN CALCIUM AU COURS DE LA CROISSANCE

### 1<sup>o</sup> Travaux antérieurs

Pour la commodité de l'exposé, nous classerons les travaux effectués dans ce domaine de la manière suivante :

- études des signes cliniques de carence calcique ;
- étude des signes radiologiques de rachitisme ;
- emploi de tests généraux (capacités de reproduction, longévité, appétit et rendement de croissance des aliments, etc...).

#### a) Signes cliniques de carence calcique

La seule description complète du syndrome de carence calcique chez le Rat est due à BOELTER et GREENBERG (13).

Avec un régime purifié ne contenant que 0,019 p. 100 de calcium, ces expérimentateurs ont montré que de jeunes rats carencés perdent en partie l'appétit et que leur vitesse de croissance est rapidement diminuée ; en même temps, on observe de l'apathie et, parfois, une chute des poils ; la démarche est incertaine. Deux mois environ après le début de la carence, apparaissent des troubles plus graves : prostration plus ou moins complète, paralysie du train postérieur, selles noirâtres et diarrhéiques, hémorragies anales et plantaires ; les troubles de paralysie semblent résulter d'hémorragies au niveau du système nerveux central. La mort se produit dans un délai variable mais généralement long (de 3 semaines jusqu'à près de 6 mois) (1).

(1) BOELTER et GREENBERG seuls (13), ou en collaboration avec KNOPF (57), n'ont observé aucun

A l'autopsie, BOELTER et GREENBERG observent de nombreuses hémorragies internes <sup>(1)</sup>, des fractures osseuses et un amincissement considérable des os du crâne. De plus, l'étude histologique montre des modifications considérables de la structure de l'os, modifications qui sont particulièrement visibles au niveau de la diaphyse du tibia : les osteocytes sont enchassés dans une substance fibreuse dont l'aspect anarchique paraît correspondre à une véritable rupture des systèmes de Havers.

La recherche des symptômes de carence calcique peut-elle aider à évaluer les besoins en calcium du Rat ? La réponse semble négative pour la plupart de ces symptômes. En effet, pour les observer, BOELTER et GREENBERG ont dû utiliser un régime soigneusement purifié, qui entraînait l'interruption complète de la calcification du tissu osseux. Les expérimentateurs cités dans la seconde et dans la troisième parties de ce travail, n'ont pas observé ces symptômes, — hormis le ralentissement de la calcification des os —, parce qu'ils n'ont pas travaillé avec des régimes aussi pauvres en calcium que celui de BOELTER et GREENBERG.

#### b) Signes radiologiques de rachitisme

Les techniques radiologiques peuvent aider à dépister les troubles osseux dus à la carence en calcium.

De ce point de vue, les travaux les plus intéressants sont ceux qui ont été consacrés à l'influence du taux calcique alimentaire sur le développement du rachitisme expérimental ; ces travaux ont été résumés dans le chapitre précédent. Ils montrent, nous le rappelons, que l'insuffisance calcique ne mène au rachitisme que dans le cas où elle est très accusée.

En ce qui concerne l'évaluation des besoins calciques du jeune Rat, aucune conclusion précise ne peut en être tirée.

#### c) Tests généraux

Nous devons à SHERMAN et collab. quelques études intéressantes relatives à l'influence du taux calcique alimentaire sur les « performances » du Rat dans le double domaine des capacités de reproduction et de la longévité.

cas spontané de tétanie. Par contre, des crises de tétanie ont été observées chez des rats soumis à un régime pauvre en sels par BROOKE et SMITH (19), ainsi que par LIGHT et collab. (87). Il est difficile de suivre ces auteurs lorsqu'ils attribuent la responsabilité de ces crises à une insuffisance calcique. Mc COLLUM et collab. (91) ne mentionnent d'ailleurs pas la tétanie parmi les troubles de carence calcique, mais seulement l'hyperirritabilité.

<sup>(1)</sup> Rappelons que, quelques années avant les travaux de BOELTER et GREENBERG, EPPRIGHT et SMITH (36) avaient signalé l'existence d'hémorragies internes chez les rats privés de sels minéraux ; ils en avaient attribué l'origine à une fragilité capillaire due elle-même à la carence en calcium.

CAMPBELL, BESSEY et SHERMAN (24) ont suivi deux générations de rats soumis à un régime naturel. Ce régime ne contenait que 0,094 p. 100 de calcium (par rapport au poids sec) ; il suffisait cependant pour assurer une croissance et un état de santé satisfaisants. Mais, sur 9 femelles mises au mâle, 4 restèrent stériles. Les jeunes de la seconde génération nés des 5 autres femelles ne prirent du poids que lentement et présentèrent certains troubles : rudesse anormale du poil, corps mou au toucher, grande nervosité. A l'âge d'un an, ils manifestaient déjà l'aspect de sénilité qui apparaît d'ordinaire chez le rat de 600 jours ; et sur 14 femelles de la seconde génération, 5 seulement eurent des petits et purent les allaiter.

Par ailleurs, SHERMAN et CAMPBELL (129) ont observé qu'une élévation du taux calcique alimentaire de 0,20 à 0,35 p. 100 augmente la « vitalité » du Rat, accroît le nombre moyen de petits par portée, retarde l'apparition des signes de sénilité et prolonge la durée de vie du mâle.

Des études de ce genre peuvent aider à fixer un ordre de grandeur moyen des besoins pendant toute la durée de la vie, en vue de mettre au point un régime d'élevage unique utilisable aussi bien pour des jeunes que pour des femelles en gestation ou allaitantes. Par contre, elles ne permettent pas d'évaluer les besoins calciques de croissance.

Pour cela, il faudrait que les jeunes soient soumis pendant leur développement à des régimes pauvres en calcium, puis qu'ils reçoivent, au moment de la mise en couple, un régime mieux équilibré, distribué par ailleurs à des témoins depuis le début de leur développement. De cette manière, on saurait si un régime hypocalcique donné pendant la croissance peut affecter les *potentialités* des animaux dans le domaine de la reproduction.

Les études relatives à la vitalité et à la longévité des animaux sont évidemment justiciables des mêmes critiques.

L'étude des modifications de l'appétit et du rendement de croissance de la nourriture en fonction de la teneur du régime en calcium présente plus d'intérêt. Il est bien établi qu'une carence calcique accentuée entraîne une diminution de la quantité de nourriture consommée, chez le Rat (KLEIBER, BOELTER et GREENBERG (77), BOELTER et GREENBERG (14)), aussi bien que chez le Singe (FRASER (51)) ou le Cheval (SCHECKER (122)). Par contre, l'influence du taux calcique alimentaire sur l'appétit et sur le rendement de croissance de la nourriture est mal connue.

SHERMAN et CAMPBELL (129) ont signalé que l'organisme de jeunes rats soumis à un régime qui contient 0,32 à 0,35 p. 100 de calcium, utilise mieux la nourriture que celui d'animaux de même âge et de même poids dont l'alimentation n'en renferme que 0,19-0,20 p. 100.

En élevant le taux calcique alimentaire de 0,15 à 0,55 puis à 1,35

p. 100, WILLIAMSON et collab. (160) ont observé un accroissement de l'appétit qui ne s'accompagne d'aucune modification de la vitesse de croissance, de sorte que le rendement de la nourriture ingérée diminue.

Inversement, pour BACHMANN et collab. (7), un accroissement du taux calcique alimentaire de 0,4 à 1 p. 100 diminue l'appétit en augmentant le rendement de croissance de la nourriture.

Ces contradictions peuvent être dues à des différences de composition des régimes alimentaires utilisés. Elles montrent que l'étude de la question mérite d'être reprise.

## 2° Recherches personnelles

La recherche d'éventuels symptômes de carence calcique a été effectuée chez les sujets des deux séries expérimentales utilisés pour les études de croissance qui ont été rapportées plus haut. Nos observations ont donc porté sur une période de 12 semaines pour les animaux de la première série, et de 6 semaines pour ceux de la seconde ; cependant, dans la première série, la période d'observation a été prolongée jusqu'à la mort pour les animaux soumis aux régimes les plus pauvres en calcium ne contenant pas de vitamine D (régimes I et II).

### a) Symptômes cliniques de carence

Aucun des symptômes de carence décrits par BOELTER et GREENBERG n'a été observé. Les animaux soumis aux régimes pauvres en calcium étaient chétifs, mais ne présentaient pas, même dans leurs derniers jours, l'aspect misérable qu'entraînent de nombreuses carences alimentaires en fin d'évolution : quelques-uns étaient peu actifs, mais le poil restait normal, les fèces étaient bien moulées, et il n'y avait pas de phénomènes hémorragiques. Cependant, chez 2 des 11 animaux soumis au total au régime I sans vitamine D (taux calcique : 0,037 p. 100), nous avons observé, dès le début du deuxième mois, des phénomènes de paralysie de l'arrière-train, avec perte du sens de l'équilibre <sup>(1)</sup>.

Dans la première série, tous les animaux des lots I, II et I bis, — au nombre de 5 pour chaque lot —, sont morts dans un délai relativement bref :

— lot I (rég. à 0,037 p. 100 Ca, sans vit. D) : de la 6<sup>e</sup> à la 10<sup>e</sup> semaine ;

— lot II (rég. à 0,066 p. 100 Ca, sans vit. D) : de la 11<sup>e</sup> à la 14<sup>e</sup> semaine ;

<sup>(1)</sup> De plus, plusieurs rats soumis à des régimes très divers, — pauvres ou riches en calcium —, ont présenté à l'extrémité des poils du museau des concrétions rougeâtres qui paraissent identiques aux porphyrines dont l'excrétion a été observée par RAOUL et MARNAY (118) chez le Rat carencé en acide pantothenique. Nous n'attachons aucune signification spéciale à ce symptôme, que nous avons observé bien des fois chez des animaux alimentés normalement.

— lot I bis (rég. à 0,037 p. 100 Ca, avec vit. D) : de la 11<sup>e</sup> à la 16<sup>e</sup> semaine.

Ainsi, des régimes suffisamment dépourvus de calcium pour provoquer la mort du jeune Rat en 2 à 4 mois, n'entraînent qu'exceptionnellement le développement de symptômes de carence nettement caractérisés, autres que des lésions osseuses. La recherche de ces symptômes ne saurait donc être d'aucune utilité pour la détermination des besoins en calcium de l'organisme.

### b) Appétit et indices de consommation

Tous nos animaux étant nourris *ad libitum*, nous avons déterminé quotidiennement leur consommation de nourriture par pesée des mangeoires. Les indices de consommation ont été calculés en divisant la quantité de nourriture sèche ingérée (exprimée en g) par le gain de poids viv correspondant (exprimé également en g). Ces indices représentent donc les quantités de nourriture nécessaires pour assurer un gain de poids de 1 gramme <sup>(1)</sup>.

L'appétit, comme le gain de poids, augmente avec le taux calcique jusqu'au moment où il atteint un maximum.

Quant à l'*indice de consommation* (fig. 25), il semble qu'en dépit de variations assez importantes d'un lot à un autre, il soit relativement constant dans la plus grande partie de la zone explorée : c'est seulement chez les animaux soumis au régime I (très pauvre en calcium et dépourvu de vitamine D) qu'il se relève fortement, en raison d'un effondrement du gain de poids.

Cette relative constance suggère que l'importance de l'apport calcique ne retentit sur le gain de poids des animaux que par l'intermédiaire de son effet sur l'appétit : si le développement pondéral des rats soumis à un régime pauvre en calcium et dépourvu de vitamine D est lent, c'est parce qu'ils mangent peu.

De même, il semble que l'*effet de croissance* de la vitamine D, — effet qui, nous le rappelons, paraît indépendant de l'action de cette vitamine sur la rétention calcique —, soit dû à une stimulation de la consom-

<sup>(1)</sup> FÉVRIER (45) a critiqué la détermination comparative des indices de consommation chez des animaux nourris *ad libitum*. Il a en effet constaté chez le Porc que la valeur de l'indice peut varier avec la vitesse de croissance, qui dépend elle-même de la quantité de nourriture consommée. Il pense donc, avec MITCHELL (99), que les comparaisons doivent porter sur des sujets tous maintenus, par un rationnement approprié, à des niveaux de consommation très voisins.

Cette dernière méthode est certainement la meilleure lorsqu'on cherche, dans un but pratique, — par exemple celui du zootechnicien —, à comparer l'efficacité biologique d'aliments de sapidités différentes, dont certains pourraient être consommés en quantité plus importante que d'autres, en assurant ainsi des gains de poids plus élevés.

Mais notre but est ici tout différent : il s'agit d'étudier le *comportement* d'animaux soumis à des régimes plus ou moins riches en calcium, dont la sapidité est la même. Des modifications de la vitesse de croissance et de l'appétit pouvant avoir un sens physiologique précis, il eût été regrettable de placer les animaux dans des conditions de nutrition artificielles.

tion de nourriture. Sauf peut-être pour les rétentions les plus faibles, sur lesquelles elle ne fournit aucun renseignement, la courbe de la figure 25 montre en effet qu'à rétention calcique égale, l'ordre de grandeur de l'indice de consommation n'est pas influencé par la vitamine.

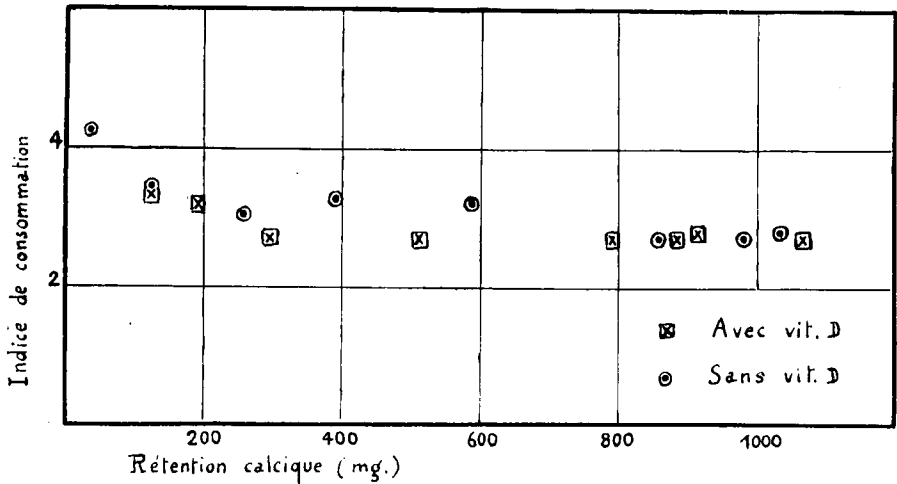


FIG. 25. — Indices de consommation pour diverses valeurs du taux calcique alimentaire (6 semaines — 2<sup>e</sup> série).

En ce qui concerne le besoin en calcium, nous retrouvons un problème qui s'est déjà posé. Si l'on appelle « besoin » la quantité de calcium nécessaire pour que le développement pondéral soit aussi rapide que possible, la valeur du taux calcique qui permet la satisfaction de ce besoin est inchangée lorsqu'on prend comme critère, non plus le gain de poids, mais l'appétit. Mais si l'on adopte la notion de besoin « ajusté » à une certaine vitesse de croissance, on voit que cet ajustement se fait par l'intermédiaire des variations de l'appétit.

### III. — SIGNES CHIMIQUES DE CARENCE CALCIQUE

#### 1<sup>o</sup> Travaux antérieurs

Chez de jeunes rats soumis à un régime ne contenant que 0,010 p. 100 de calcium, BOELTER et GREENBERG (13) ont observé une diminution progressive de la calcémie, sans modification de la teneur du sang en phosphore minéral, en magnésium, en glucose et en hémoglobine, ni de son activité phosphatasique. Les tissus mous ne paraissent pas affectés : pendant tout le cours de la carence, la teneur du muscle, du rein et du cœur en calcium, en phosphore et en magnésium, demeure sensiblement

normale (1). Par contre, les os fournissent une quantité de cendres diminuée en moyenne de 40 p. 100 (2), la teneur de ces cendres en calcium étant abaissée de 16 p. 100 et leur teneur en magnésium augmentée de 25 p. 100. Quant à la teneur de l'organisme entier en calcium, elle s'abaisse fortement et très précocement : dès le début de la 3<sup>e</sup> semaine de carence, elle tombe entre 0,5 et 0,6 p. 100 pour s'y maintenir jusqu'à la mort, tandis que chez les témoins, elle s'élève dans le même temps de 0,8-0,9 p. 100 à 1,1-1,2 p. 100.

L'étude de l'évolution du calcium sérique au cours de la carence a été reprise par GREENBERG et MILLER (58). Employant la méthode de LINDNER et KIRK (88), qui permet de doser le calcium dans des prises de sérum sanguin de 0,05 cm<sup>3</sup>, ces auteurs ont suivi l'évolution de la calcémie pendant 70 jours chez des rats de 100 g soumis au même régime que précédemment (0,010 p. 100 Ca) : dans ces conditions, ils ont observé un lent abaissement du calcium sérique, de 11 à 6 mg p. 100 cm<sup>3</sup>.

Les modifications chimiques signalées chez les animaux carencés en calcium peuvent-elles aider à la détermination des besoins calciques de l'organisme ?

Étant donné l'efficacité remarquable des mécanismes physiologiques qui assurent la régulation de la calcémie, il semble raisonnable d'admettre qu'un régime qui tend à abaisser la calcémie de sujets normaux est un régime hypocalcique. Mais la calcémie ne s'abaisse que lorsque le régime est presque complètement dépourvu de calcium : pour un taux calcique alimentaire de 0,020 p. 100, elle est déjà presque normale, même après 3 mois de carence (58).

Quant aux autres modifications chimiques signalées par BOELTER et GREENBERG, elles concernent directement ou indirectement le tissu osseux. L'abaissement de la teneur de ce tissu en cendres, et plus spécialement en calcium, paraît caractéristique de la carence, mais à partir de quel degré risque-t-il d'être préjudiciable pour l'organisme ? Nous sommes obligés d'avouer sur ce point notre ignorance.

## 2<sup>o</sup> Recherches personnelles

Nos recherches sur les signes chimiques d'insuffisance calcique ont porté uniquement sur la teneur en calcium des fémurs.

A la fin des 6 semaines d'expériences, quatre animaux appartenant à chaque lot de la 2<sup>e</sup> série ont été disséqués. Après prélèvement, les fémurs ont été débarrassés aussi soigneusement que possible de la chair

(1) Inversement, chez des rats soumis pendant toute la vie à un régime de taux calcique élevé (1 p. 100), SHIELDS et MITCHELL (134) signalent une légère augmentation de la teneur du muscle et du rein en calcium.

(2) D'après BETHKE et collab. (11), ainsi que YUDKIN (162), la teneur en cendres des fémurs de rats atteindrait une valeur maximum pour une zone de taux calcique alimentaire optimum.

qui y adhérerait, et séchés à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant. Après minéralisation nitroperchlorique, le calcium a été dosé par la méthode de GUILLAUMIN.

On trouvera les résultats obtenus dans le tableau XVIII.

Ces résultats permettent de déterminer l'ordre de grandeur des maxima du poids du fémur et de sa richesse en calcium :

Poids du fémur déshydraté .....	300-320 mg
Quantité de calcium contenue dans le fémur sec ...	70-80 mg
Teneur en calcium du fémur sec .....	22-25 p. 100

Il semble que la réduction de la quantité de calcium fixée dans le fémur chez les animaux soumis à un régime de taux calcique peu élevé affecte moins la proportion de calcium contenue dans l'os, que le développement même de ce dernier. Cette impression se précise si l'on calcule les pourcentages de réduction du poids de l'os et de sa teneur relative en calcium par rapport aux maxima atteints lorsque l'alimentation est riche en calcium : dans le cas des lots I et I bis par exemple, le poids de l'os est diminué de 50 p. 100, alors que sa teneur en calcium ne l'est respectivement que de 40 pour le lot I et de 25 pour le lot I bis.

TABLEAU XVIII

*Poids et teneur en calcium des fémurs  
de rats soumis à des régimes de taux calcique variable*

Lots et taux calciques alimentaires	Poids moyen du fémur	Teneur en calcium du fémur
	mg	p. 100
<i>Alimentation sans vitamine D :</i>		
Lot I (0,035 p. 100) .....	152,0 ± 7,3	13,62 ± 0,37
Lot II (0,055 p. 100) .....	172,1 ± 6,9	14,93 ± 0,13
Lot III (0,115 p. 100) .....	183,2 ± 1,7	16,92 ± 0,27
Lot IV (0,155 p. 100) .....	228,3 ± 4,3	18,48 ± 0,20
Lot V (0,255 p. 100) .....	244,9 ± 3,0	21,96 ± 0,15
Lot VI (0,455 p. 100) .....	277,3 ± 1,8	22,18 ± 0,05
Lot VII (0,655 p. 100) .....	232,7 ± 1,9	23,11 ± 0,60
Lot VIII (1,055 p. 100) .....	394,3 ± 9,3	22,74 ± 0,47
Lot IX (2,055 p. 100) .....	320,5 ± 10,3	25,18 ± 1,07
<i>Alimentation avec vitamine D :</i>		
Lot I bis (0,035 p. 100) .....	150,5 ± 3,1	17,61 ± 0,92
Lot II bis (0,055 p. 100) .....	166,6 ± 5,2	16,63 ± 0,46
Lot III bis (0,115 p. 100) .....	208,7 ± 3,8	17,54 ± 0,50
Lot IV bis (0,155 p. 100) .....	220,0 ± 7,3	21,09 ± 0,38
Lot V bis (0,255 p. 100) .....	280,7 ± 5,6	24,01 ± 0,25
Lot VI bis (0,455 p. 100) .....	295,6 ± 9,8	23,44 ± 0,53
Lot VII bis (0,655 p. 100) .....	328,8 ± 7,3	24,73 ± 0,66
Lot VIII bis (1,055 p. 100) .....	299,8 ± 10,0	26,72 ± 1,00
Lot IX bis (2,055 p. 100) .....	315,2 ± 11,0	22,07 ± 1,07

L'erreur probable est calculée par la formule :

$$\frac{2\sigma}{3n} = \frac{2}{3} \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n(n-1)}}, \text{ où } \sigma \text{ est la déviation standard,}$$

$\bar{x}$  la moyenne arithmétique des valeurs individuelles et  $n$  le nombre d'animaux.

Dans le cas des régimes peu riches en calcium (moins de 0,2 p. 100), on constate d'autre part que la vitamine D augmente le pourcentage de calcium dans l'os, mais qu'à une exception près, elle ne modifie pas le poids de celui-ci.

Tout se passe donc comme si l'organisme insuffisamment ravitaillé en calcium tendait, surtout lorsqu'il reçoit de la vitamine D, à limiter l'appauvrissement en calcium du tissu osseux par réduction du développement de l'os. Cette constatation suggère qu'un appauvrissement en calcium du tissu osseux est plus grave de conséquences qu'un ralentissement de son développement. Si un tel ralentissement ne s'accompagne d'aucun appauvrissement des tissus en calcium, on peut probablement le considérer comme un simple ajustement à des conditions de nutrition particulières. Si au contraire ce ralentissement se complique d'une diminution de la teneur en calcium des os par rapport à un maximum bien défini, il est à présumer que les besoins en calcium ne sont pas intégralement satisfaits.

Si on voulait évaluer sur ces bases les besoins en calcium du jeune Rat, c'est le pourcentage de calcium dans l'os qu'il faudrait prendre pour critère. Nous ne le ferons pas cependant, car le développement et l'état de minéralisation du fémur ne sont pas nécessairement représentatifs de ceux du squelette tout entier. Mais nous retiendrons les remarques auxquelles cette étude a conduit : elles trouveront plus loin leur application.

#### IV. — ÉTUDES MÉTABOLIQUES

Chez l'adulte, les études métaboliques permettent d'évaluer, dans des conditions de nutrition déterminées, la valeur de la perte calcique minimum, — c'est-à-dire le *besoin physiologique*, ou *besoin strict* —, et celle de l'apport exogène minimum qui compense cette perte, — c'est-à-dire le *besoin alimentaire*.

Chez le jeune, l'existence d'un besoin de croissance qui se superpose au besoin d'entretien, rend plus délicate l'interprétation des données métaboliques. Dans ce cas, le besoin strict correspond théoriquement à la valeur normale de la rétention calcique (besoin strict de croissance), augmentée de celle de la dépense calcique minimum (besoin strict d'entretien). Mais comment estimer la rétention calcique normale ? — SHERMAN et HAWLEY (131), ainsi que JEANS et STEARNS (72), admettent qu'elle se confond avec la rétention maximum qui assure la saturation du tissu osseux en calcium. Cette thèse a été reprise par MITCHELL (100), qui se range à leur avis dans ces termes :

« Jusqu'au moment où il sera démontré, ou bien que la saturation complète est nécessaire pour un état de nutrition optimum, ou bien qu'un

certain degré d'insaturation est suffisant, le mieux sera probablement d'adopter le point de vue de SHERMAN et HAWLEY. »

Si, avec MITCHELL, on admet le point de vue de SHERMAN et HAWLEY, on peut définir le besoin alimentaire comme l'apport calcique exogène minimum qui assure une rétention maximum. Si cette dernière condition est remplie, il est en effet évident que les besoins d'entretien sont satisfaits.

### 1<sup>o</sup> Travaux antérieurs

Si les données métaboliques ont été maintes fois utilisées pour l'évaluation des besoins calciques de l'enfant, il ne semble pas qu'elles aient jamais été appliquées pour cette fin chez le jeune Rat.

Quelques-uns des travaux cités antérieurement auraient pu conduire à des résultats intéressants. C'est le cas, notamment, des recherches d'ESCUDERO et collab. (39), analysées au chapitre V. Malheureusement, les auteurs n'en tirent de ce point de vue aucune conclusion. Par manque d'indications sur la durée de l'expérience, on peut seulement constater que la rétention calcique cesse de s'accroître lorsque le taux calcique alimentaire atteint 0, 11 g p. 100 calories. D'après la composition du régime, il semble que ce taux calcique corresponde à 0, 50 g-0, 55 g p. 100 g de régime sec.

D'autres études métaboliques ont montré que les besoins d'entretien du Rat sont négligeables au cours de la croissance. Dès 1933, ELLIS et MITCHELL (35) avaient vu que, chez le Rat soumis à un régime très pauvre en calcium, le coefficient de rétention peut s'élever jusqu'à 98 p. 100 ; ils en avaient conclu que la fraction du calcium alimentaire éventuellement utilisée pour la satisfaction du besoin d'entretien est très minime. FAIRBANKS et MITCHELL (40) ont confirmé cette conclusion en montrant que des vitesses de croissance très différentes peuvent être associées à un pourcentage de rétention calcique constant : si le calcium ingéré devait compenser des pertes endogènes importantes, le coefficient de rétention serait plus élevé chez les animaux qui prennent du poids le plus rapidement et qui consomment les quantités de nourriture les plus élevées. Il semble donc raisonnable d'admettre, avec ELLIS et MITCHELL, que les ions calcium perdus par le tissu osseux peuvent être repris au cours de la croissance, au même titre que le calcium apporté par le régime alimentaire.

### 2<sup>o</sup> Recherches personnelles

Nous examinerons ici les enseignements qu'il est possible de tirer des études métaboliques décrites dans la troisième partie de ce travail.

## a) Résultats des études métaboliques

Chez les animaux qui ne reçoivent pas de vitamine D, la quantité de calcium retenue en 5 semaines augmente constamment avec le taux calcique alimentaire, même lorsque ce dernier atteint des valeurs très élevées (fig. 26) : dans les conditions où nous nous sommes placé, il n'existe donc pas de rétention calcique maximum à laquelle il soit possible, si l'on adopte les conceptions de SHERMAN et HAWLEY, d'assimiler le besoin strict de croissance. En fait, il semble que l'organisme ne puisse éviter un certain degré de « sursaturation » calcique lorsque le régime contient une quantité de calcium excessive.

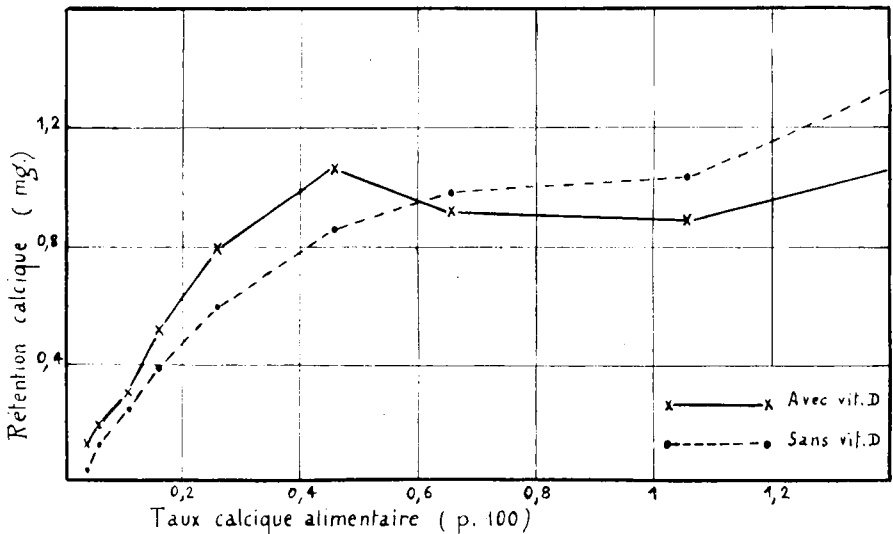


FIG. 26. — Influence du taux calcique alimentaire sur la rétention calcique pendant la période de croissance active (35 jours d'expérience).

Toutefois, la figure 26 montre que, lorsque le taux calcique alimentaire atteint des valeurs comprises entre 0,65 et 1 p. 100, la quantité de calcium retenue semble tendre vers un plateau qui correspond à la fixation de 1 g de calcium en 35 jours, soit 25 à 30 mg par jour. Au delà, l'organisme, « débordé », fixe des quantités de calcium certainement très supérieures à l'optimum physiologique.

Chez les animaux qui reçoivent de la vitamine D, la rétention se stabilise assez vite lorsque la quantité de calcium ingérée augmente <sup>(1)</sup>. On voit sur la figure 26 qu'elle atteint un maximum pour une valeur du taux calcique alimentaire voisine de 0,4 p. 100. Le plateau correspond sensiblement à la fixation de 1 g de calcium en 35 jours, soit 25 à 30 mg

<sup>(1)</sup> Cependant, elle croît de nouveau pour le taux calcique alimentaire le plus élevé (2,05 p. 100).

par jour. Nous retrouvons ainsi le chiffre obtenu dans le cas où l'alimentation ne contient pas de vitamine D.

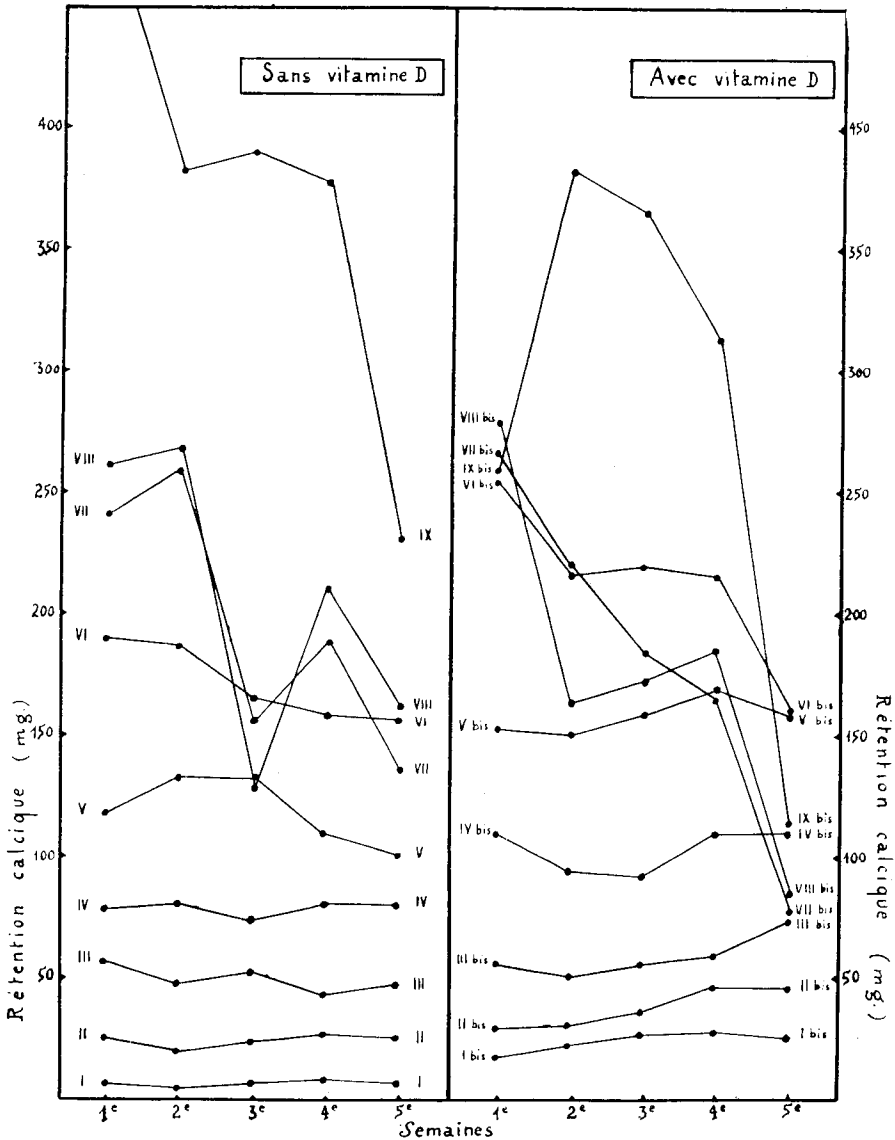


FIG. 27. — Evolution du pouvoir de fixation du calcium au cours du temps chez le jeune Rat pour divers taux calciques alimentaires. Les numéros des divers régimes sont indiqués en chiffres romains. (Voir dans le tableau XIX, les taux calciques de ces régimes.)

L'évolution du pouvoir de fixation du calcium au cours du temps peut contribuer également à définir le besoin en calcium de l'organisme.

De ce point de vue, la figure 27 résume les résultats essentiels des recherches décrites dans le chapitre VI.

Lorsque l'alimentation n'apporte pas de vitamine D, on voit que, pendant la durée de l'expérience, la quantité de calcium retenue demeure sensiblement égale à elle-même pour les lots I à VI. Au contraire, à partir du lot VII, la rétention s'abaisse très nettement au cours du temps (avec des irrégularités dont on ne peut dire si elles ont une signification physiologique).

Lorsque l'alimentation apporte de la vitamine D, la rétention calcique conserve le même ordre de grandeur pendant toute la durée de l'expérience pour chacun des lots I *bis* à V *bis*. A partir du lot VI *bis*, elle diminue progressivement.

Il n'est pas interdit de penser que la chute du pouvoir de fixation du calcium au cours du temps signifie que les quantités de calcium fixées au début dépassent celles qui sont strictement nécessaires : cette chute constituerait un mécanisme de compensation permettant à l'organisme d'éviter la sursaturation.

D'après les résultats rapportés dans le chapitre VI, on notera enfin que la dépense calcique minimum semble ne pas dépasser 1 mg par jour, alors que la rétention calcique quotidienne peut s'élever à 25-30 mg. Cette constatation confirme qu'au cours de la croissance du Rat, le besoin calcique d'entretien n'est pas supprimé, mais qu'il est très minime par rapport au besoin de croissance proprement dit.

#### b) Rétention calcique rapportée au gain de poids

Le calcul du rapport  $\frac{\text{Ca retenu}}{\text{gain de poids}} \times 100$  a été effectué pour les 18 lots d'animaux. Les résultats sont réunis dans le tableau XIX.

On voit que ce rapport, très faible lorsque l'alimentation est pauvre en calcium, se stabilise aux environs de 1 p. 100, compte non tenu d'une nouvelle augmentation chez les animaux des lots IX et IX *bis*. Cette dernière augmentation, succédant à un long palier, suggère évidemment qu'il y a sursaturation de l'organisme en calcium chez les animaux dont le régime contient une quantité de calcium excessive. Il semble donc qu'on puisse ne pas tenir compte du cas particulier des lots IX et IX *bis*, ce qui conduit à conclure que, dans les conditions de nos expériences, le rapport de la rétention calcique au gain de poids est de l'ordre de 1 p. 100 chez les animaux dont le régime est largement pourvu en calcium, que ce régime contienne ou non de la vitamine D.

Il nous semble donc possible, au moins pour la période de croissance considérée, de définir le *besoin strict* de calcium chez le jeune Rat en posant qu'il correspond à une certaine proportion du gain de poids : ici, environ le centième. Une telle définition a l'avantage d'englober la notion de « besoin ajusté à une certaine vitesse de croissance » et, confor-

TABLEAU XIX

Rétention calcique rapportée au gain de poids  
(en 5 semaines d'expérience)

Lots et taux calciques alimentaires	Gain de poids	Rétention calcique	Rét. calcique Gain de poids $\times 100$
	g	mg	p. 100
<i>Alimentation sans vitamine D :</i>			
I (0,035 p. 100) .....	34	30,1	0,09
II (0,055 p. 100) .....	55	118,8	0,21
III (0,115 p. 100) .....	63	244,6	0,39
IV (0,155 p. 100) .....	71	392,2	0,55
V (0,255 p. 100) .....	85	590,2	0,69
VI (0,455 p. 100) .....	88	856,7	0,97
VII (0,655 p. 100) .....	96	980,0	1,02
VIII (1,055 p. 100) .....	101	1 030,5	1,02
IX (2,055 p. 100) .....	89	1 864,4	2,09
<i>Alimentation avec vitamine D :</i>			
I bis (0,035 p. 100) .....	82	118,1	0,14
II bis (0,055 p. 100) .....	80	188,1	0,23
III bis (0,115 p. 100) .....	77	294,7	0,38
IV bis (0,155 p. 100) .....	86	513,1	0,59
V bis (0,255 p. 100) .....	94	790,3	0,84
VI bis (0,455 p. 100) .....	105	1 063,7	1,01
VII bis (0,655 p. 100) .....	94	910,5	0,97
VIII bis (1,055 p. 100) .....	98	984,5	1,00
IX bis (2,055 p. 100) .....	98	1 431,6	1,46

mément à un point de vue qui a déjà été développé, d'accorder à la notion de « composition chimique normale de l'organisme » une importance plus grande qu'à celle de « vitesse de croissance normale » ou de « rétention calcique normale ».

Si l'on admet ce point de vue, le *besoin alimentaire* apparaît satisfait pour les lots VI à VIII. Il semble d'après la valeur assez basse du rapport  $\frac{\text{Ca retenu}}{\text{Gain de poids}} \times 100$  pour le lot V, que le taux calcique alimentaire en l'absence de vitamine D doit atteindre environ 0,40 p. 100 dans les conditions de nos expériences (notamment en ce qui concerne le taux phosphoré alimentaire, qui est de 0,25 p. 100).

Lorsque l'alimentation contient de la vitamine D à la dose de 300 U.I. p. 100 g, c'est à partir du lot VI *bis* que la valeur « normale » du rapport  $\frac{\text{Ca retenu}}{\text{Gain de poids}} \times 100$  est atteinte. Mais cette valeur n'est pas loin d'être atteinte chez les sujets du lot V *bis*. Il semble donc qu'on puisse situer le taux calcique alimentaire minimum qui assure une calcification normale, en présence de vitamine D, vers 0,30-0,35 p. 100.

On remarquera que les taux calciques alimentaires qui assurent la constance du rapport de la rétention calcique au gain de poids sont assez voisins de ceux à partir desquels la rétention calcique commence à s'abaisser nettement au cours du temps.

## V. — CONCLUSION : LE BESOIN GLOBAL DE CALCIUM AU COURS DE LA CROISSANCE

De l'étude qui précède, il résulte qu'on ne saurait accorder la même valeur à tous les critères qui ont été utilisés jusqu'ici pour la détermination des besoins en calcium au cours de la croissance.

L'importance du *gain de poids* ne saurait constituer à elle seule un critère valable. En effet :

— la vitesse de croissance du Rat peut varier entre des limites très éloignées en fonction de divers facteurs, parmi lesquels figurent probablement le mode d'alimentation antérieur et le patrimoine héréditaire ;

— rien ne permet d'affirmer qu'une croissance rapide soit physiologiquement souhaitable ;

— le fait que la vitesse de croissance maximum soit atteinte ne donne pas la certitude que le besoin calcique soit intégralement satisfait. En effet, le ralentissement de la croissance chez les animaux soumis à une alimentation très pauvre en calcium paraît dû essentiellement à la perte de l'appétit : la vitamine D peut relever fortement ce dernier et, de ce fait, assurer une croissance satisfaisante, alors que la rétention calcique reste très faible.

La recherche des *signes cliniques* d'insuffisance calcique ne peut suffire non plus à définir le besoin en calcium, la plupart de ces signes n'apparaissant que tardivement et à la condition que le régime alimentaire soit privé presque complètement de calcium. Les *signes radiologiques de rachitisme* ne se développent également que si le régime est très pauvre en calcium (ou très déséquilibré du point de vue phospho-calcique) et dépourvu de vitamine D.

Les *signes chimiques* de carence calcique sont mal connus, et leur signification est difficile à apprécier.

Ce sont les *études métaboliques* qui peuvent, semble-t-il, apporter la contribution la plus importante à la définition et à l'évaluation du besoin calcique au cours de la croissance : encore faut-il que les résultats de ces études soient interprétés prudemment. En nous basant sur les considérations qui précèdent, nous croyons pouvoir conclure que le besoin strict de calcium au cours de la croissance doit s'exprimer non en valeur absolue, mais par rapport au gain de poids : chez nos animaux, ce besoin correspondrait, pendant la plus grande partie de la période de croissance active, à 1 p. 100 du gain de poids. Pour une vitesse de croissance uniforme de 2, 5 g à 3 g par jour, pendant la durée de l'expérience, la quantité de calcium fixée quotidiennement serait donc comprise entre 25 et 30 mg.

Dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placé, le taux calcique alimentaire minimum qui assure une rétention calcique

égale à 1 p. 100 du gain de poids, paraît être de l'ordre de 0,40 p. 100 en l'absence de vitamine D et de 0,30-0,35 p. 100 lorsque l'alimentation contient cette vitamine à la dose de 300 U.I. p. 100 g ; pour une rétention absolue de 25 à 30 mg par jour, le besoin alimentaire correspondant est de l'ordre de 45 mg en l'absence de vitamine D et de 35 à 40 mg lorsque l'alimentation fournit cette vitamine.

Le taux calcique alimentaire minimum pour que le rapport de la rétention calcique au gain de poids soit de l'ordre de 1 p. 100 coïncide de manière satisfaisante avec celui qui assure le maintien de la rétention du calcium à une valeur constante pendant toute la durée de l'expérience.

## Chapitre IX

### BESOINS CALCIQUES AU COURS DE LA CROISSANCE CHEZ LE RAT ET CHEZ L'HOMME

Dans ce chapitre, notre but sera de dégager, des résultats de nos recherches, quelques idées et quelques faits qui peuvent aider à mieux poser le problème des besoins en calcium de l'enfant ou qui en éclairent certains aspects.

Pour cela, nous devons d'abord rappeler succinctement le principe des méthodes de détermination des besoins humains en calcium au cours de la croissance.

#### I. — RAPPEL DES PRINCIPALES MÉTHODES DE DÉTERMINATION DES BESOINS CALCIQUES DE L'HOMME AU COURS DE LA CROISSANCE <sup>(1)</sup>

En raison de la durée de la période de croissance chez l'être humain, de l'impossibilité morale d'instituer des expériences qui risquent de léser son organisme irréversiblement, et du sentiment invincible de répulsion qu'entraîne à la longue une alimentation absolument uniforme, les méthodes de détermination des besoins calciques de croissance qui ont été décrites dans le chapitre précédent ne sont pas applicables chez l'enfant. Force est donc d'en modifier les conditions d'emploi, ou de leur substituer des méthodes indirectes.

a) Résumons d'abord les études qui ont eu pour but d'évaluer la *rétention calcique normale* de l'enfant.

(1) Pour rédiger ce paragraphe nous nous sommes basé principalement sur les revues critiques de LEITCH (84), de MITCHELL (100), d'INGLAIS et INGLAIS (64), de DUCKWORTH et WARNOCK (34), d'OUTHOUSE HOLMES (108) et de SHERMAN (127).

Les études métaboliques sont parfaitement réalisables chez l'homme, mais leur durée est forcément très courte par rapport à celle de la période de croissance : ces études ne peuvent constituer que des « coups de sonde » dont les résultats peuvent toujours être faussés par une alimentation antérieure inadéquate. Il n'y a donc pas lieu de s'étonner des divergences considérables qui séparent les estimations de la rétention calcique effectuées jusqu'ici pour chaque âge.

Un certain nombre de nutritionnistes ont donc cherché à résoudre le problème d'une toute autre manière.

C'est LEITCH (84) qui s'y est efforcée la première. Sa méthode consiste à établir, en fonction de l'âge, la courbe « normale » d'évolution du poids du squelette et, connaissant la teneur en eau de ce dernier, — variable elle-même avec l'âge —, d'en déduire l'évolution de la quantité de calcium retenue quotidiennement dans l'organisme. La courbe d'évolution du poids des os est établie à partir d'un diagramme de croissance type, en supposant que le rapport  $\frac{\text{poids des os}}{\text{poids corporel}}$  est constant pendant toute la durée de la croissance.

On voit immédiatement les critiques essentielles que des auteurs tels que MITCHELL, SHERMAN et OUTHOUSE ont pu opposer à ces vues :

— les courbes de croissance moyennes varient avec le type socio-économique ;

— il n'est pas certain que le rapport  $\frac{\text{poids des os}}{\text{poids du corps}}$  soit constant pendant toute la durée de la croissance ; si WILMER (161) apporte à cette hypothèse une confirmation expérimentale, VENAR et TODD (155), qui ont pesé de nombreux squelettes d'enfants et d'adultes, trouvent que le rapport précédent augmente de 11 à 15 p. 100 entre la naissance et 11 ans, puis diminue jusqu'à 9,5 p. 100, tandis que SHOHL (135) conclut, d'une revue bibliographique de la question, que ce même rapport s'élève de 13,5 à 17,5 p. 100 entre la naissance et 6 ans pour ne plus varier ensuite jusqu'à l'état adulte ;

— l'évolution de la teneur en eau du squelette humain au cours de la croissance est mal connue. LEITCH se base sur les estimations de MOULTON (106) et de VENAR et TODD (155), qui évaluent cette teneur à 75 p. 100 à la naissance, 50 p. 100 à 1 an, 10 p. 100 à 12 ans et au-delà, et elle suppose que, dans l'intervalle, la diminution est régulière. Mais, SHOHL conteste les chiffres précédents : il trouve en effet 46 p. 100 d'eau dans le squelette humain adulte.

MITCHELL (100) s'est efforcé de définir une méthode moins critiquable. Partant des équations de BRODY (18), qui donnent le poids corporel « normal » en fonction de l'âge, il calcule le gain de poids quotidien moyen par kg de poids corporel. D'autre part, se basant sur des données d'origine

non précisée, mais qui pourraient être dues à GIVENS et MACY (54) et à SHERMAN (127), il admet que le corps humain contient 0,8 p. 100 de calcium à la naissance et 1,5 p. 100 à l'état adulte, le pourcentage de calcium augmentant régulièrement dans l'intervalle. Ces deux séries de données lui permettent de calculer que le rapport  $\frac{\text{Ca retenu}}{\text{gain de poids}}$  s'élève régulièrement de 0,8 à 2,3 p. 100 : d'où il déduit enfin la rétention quotidienne de calcium à chaque âge.

Les deux premières objections faites à la méthode de LEITCH peuvent être faites également à celle de MITCHELL.

En même temps que MITCHELL, SHOHL (135) a proposé une méthode qui est basée sur les considérations suivantes :

— le rapport  $\frac{\text{poids du squelette}}{\text{poids du corps}}$  augmente progressivement de 13,5 à 17,5 p. 100 entre la naissance et 6 ans, puis demeure stable jusqu'à l'état adulte ;

— la teneur en calcium du squelette s'élève de 5,1 à 9,5 p. 100 entre la naissance et l'état adulte.

Le premier point a été établi, nous l'avons vu, par les travaux personnels de l'auteur ; le second repose sur des données bibliographiques. Partant d'une courbe de croissance moyenne, SHOHL calcule sur les bases précédentes le poids du squelette à chaque âge, sa teneur en calcium et la quantité de calcium fixée quotidiennement. Comparée à celle de MITCHELL, cette méthode de calcul a le mérite de tenir compte du fait que les modalités de la croissance du squelette ne sont pas identiques à celles de la croissance globale de l'organisme : mais de ce point de vue, elle vaut ce que valent les estimations de SHOHL sur l'évolution de la croissance osseuse chez l'enfant.

Les auteurs cités précédemment ont utilisé surtout des données obtenues chez l'enfant. OUTHOUSE (108) essaie au contraire, pour pallier l'insuffisance de ces données, de recourir à des résultats expérimentaux obtenus chez les animaux. Elle part du fait que l'augmentation relative du poids corporel (par rapport à l'augmentation totale de ce poids entre la naissance et l'âge adulte) et l'augmentation relative de la quantité de calcium fixée dans l'organisme (par rapport à la quantité totale de calcium fixée pendant toute la durée de la croissance), sont à tout moment de la croissance très voisines, sinon identiques, chez le jeune Rat soumis à un régime riche en calcium. Supposant qu'il en est de même dans l'espèce humaine, elle calcule donc les rétentions calciques à chaque âge à partir d'un diagramme de croissance type et en posant que l'organisme de l'enfant nouveau-né contient 0,8 p. 100 de calcium et celui de l'adulte 1,6 p. 100. Cette méthode très simple est assez séduisante : mais il resterait à prouver que l'hypothèse sur laquelle elle repose est exacte.

Comparant les résultats de ces diverses méthodes, OUTHOUSE (108) a montré que les valeurs de la rétention calcique estimées directement par des études de métabolisme sont, dans l'ensemble, beaucoup plus élevées que celles qu'on peut déduire des méthodes indirectes. On en a parfois conclu qu'une moyenne des rétentions observées aux divers âges donnerait, — si insuffisant que soit le nombre des déterminations expérimentales et si grande que soit la dispersion des résultats —, une expression plus exacte des besoins calciques stricts que les méthodes d'estimation indirectes. Mais on aboutirait ainsi à attribuer à l'organisme adulte une teneur en calcium très supérieure à sa teneur réelle. OUTHOUSE pense que les rétentions élevées obtenues au cours des études de métabolisme sont dues au fait que la plupart des sujets étudiés étaient soumis, avant les expériences, à une alimentation insuffisamment riche en calcium.

Par ailleurs, la méthode de MITCHELL et celle d'OUTHOUSE conduisent à des résultats très voisins, et assez différents de ceux de la méthode de SHOHL, ou de la méthode de MITCHELL corrigée d'après les données de VENAR et TODD sur la croissance osseuse. Les calculs effectués à partir des données de VENAR et TODD paraissent erronés pour la première enfance ; en effet, il est à peu près certain que l'organisme du nourrisson fixe des quantités de calcium très élevées.

b) La rétention calcique « normale » à chaque âge étant supposée connue, l'évaluation du besoin *alimentaire* de calcium suppose encore que l'on connaît :

- la valeur du besoin calcique d'entretien chez l'enfant ;
- la valeur du coefficient de rétention du calcium alimentaire.

LEITCH (84) reprend une estimation de STEARNS (142), d'après laquelle le besoin calcique alimentaire d'entretien au cours de la croissance atteindrait 10 mg par kg de poids et par jour. D'autre part, elle admet que l'enfant fixe en moyenne 50 p. 100 du calcium ingéré. D'où la formule :

Besoin alimentaire (en mg) =

$$[\text{Rétention normale (en mg)} \times 2] + [\text{Poids corporel (en kg)} \times 10].$$

MITCHELL (100) adopte un point de vue très voisin. Il considère que la dépense calcique endogène de l'enfant est identique à celle de l'adulte, estimée par lui-même à 3, 1 mg par kg de poids et par jour. D'autre part, il admet que le calcium alimentaire est retenu par l'enfant dans la proportion de 1/5, peut-être de 1/3. Le besoin alimentaire serait compris entre les valeurs données par les deux formules suivantes :

(1) Besoin alimentaire (en mg) =

$$[\text{Rétention normale (en mg)} \times 5] + [\text{Poids corporel (en kg)} \times 3,1 \times 5]$$

(2) Besoin alimentaire (en mg) =

$$[\text{Rétention normale (en mg)} \times 3] + [\text{Poids corporel (en kg)} \times 3,1 \times 3].$$

Même si la formule (2) est adoptée, le besoin alimentaire de calcium

calculé est si élevé qu'il ne peut être satisfait qu'exceptionnellement lorsqu'il atteint son maximum, soit 1 500 mg au moment de la puberté : c'est du moins la conclusion à laquelle on parvient si l'on se base sur les résultats d'enquêtes alimentaires menées par divers organismes (139,69). De plus, MITCHELL reconnaît que le lait maternel pourrait à peine couvrir les besoins calciques de l'enfant nourri au sein, quand bien même le calcium serait utilisé dans la proportion de 100 p. 100 ; or, dans ce cas, le coefficient de rétention ne semble pas dépasser 35 p. 100. Rappelant que l'enfant nourri au lait de vache fixe des quantités de calcium beaucoup plus élevées que l'enfant alimenté au lait maternel (158, 146), MITCHELL en conclut que ses calculs conduisent probablement à évaluer la capacité de l'enfant à fixer une certaine quantité de calcium, plutôt que celle qu'il fixe effectivement lorsqu'il est au sein.

LEITCH, et momentanément MITCHELL, ont donc admis l'existence, chez l'enfant, d'un important besoin calcique d'entretien à ajouter au besoin de croissance proprement dit. Par la suite, MITCHELL et collab. (76) ont reconnu chez des enfants d'âge préscolaire que le coefficient de rétention et le coefficient d'utilisation du calcium sont identiques : ils en ont conclu que le besoin calcique d'entretien est négligeable chez l'enfant. Nous critiquerons plus loin le raisonnement de MITCHELL et collab. Cependant, leur conclusion a été confirmée par les travaux de ALBRIGHT et collab. (4), et de FARQUHARSON et collab. (42) ; ces auteurs ont montré que des enfants soumis à une alimentation très pauvre en calcium n'éliminent que des quantités très faibles de cet élément par les fèces et par l'urine.

Aussi semble-t-il que le besoin alimentaire de calcium doit être calculé par la formule suivante :

$$\text{Besoin alimentaire (en mg)} = \frac{\text{rétention calcique normale (en mg)}}{\text{coefficient de rétention moyen du calcium}} \times 100$$

Malheureusement, il n'est pas possible de déterminer avec précision le coefficient de rétention « moyen » de calcium alimentaire.

## II. — BESOINS CALCIQUES DU JEUNE RAT ET BESOINS CALCIQUES DE L'ENFANT

### 1° Modes de calcul des besoins stricts chez l'enfant.

Les diverses estimations du besoin calcique de l'enfant au moyen d'études de métabolisme ont conduit, nous l'avons dit, à des résultats très divergents et presque toujours très élevés. Certains auteurs attribuent ces faits à l'influence de l'alimentation antérieure sur le pouvoir de fixation du calcium de l'organisme ; d'autres incriminent l'existence de variations individuelles importantes de ce pouvoir.

Nos résultats expérimentaux suggèrent une autre explication, qui n'enlève d'ailleurs rien de leur valeur aux deux précédentes. Dans les conditions où nous nous sommes placé, les animaux qui recevaient un régime moyennement riche en calcium en ont fixé quotidiennement 25 à 30 mg pendant les 35 jours d'expérience. Ceux qui étaient soumis à un régime beaucoup plus riche en calcium en ont également fixé 25 à 30 mg *en moyenne* pendant le même temps, mais à un rythme bien différent : la première ou les deux premières semaines, la rétention quotidienne était d'environ 40 mg, pour tomber à la fin à 10 ou 15 mg seulement.

*Indépendamment de toute influence des états de nutrition antérieurs, on peut donc penser qu'un bilan calcique dont la durée est très courte par rapport à celle de la période de croissance, risque de ne donner qu'une image très inexacte du pouvoir de fixation du calcium d'un organisme. Les mécanismes de régulation du pouvoir de fixation du calcium ne sont probablement efficaces qu'à longue échéance : ils permettent à l'organisme convenablement nourri de retenir pendant la durée complète de sa croissance une quantité de calcium adéquate, non de fixer au jour le jour une quantité voisine de la moyenne arithmétique quotidienne.*

Or, de nombreuses études métaboliques effectuées chez l'enfant ont été réalisées avec des régimes très riches en calcium. En se reportant par exemple aux documents réunis sur ce sujet par OUTHOUSE, on peut constater que les rétentions les plus élevées, à divers âges, ont été observées par HUNSCHER et collab. (68) qui font ingérer quotidiennement 1 900 mg de calcium à des enfants d'âge scolaire, par JOHNSTON (74), qui en administre de 1 000 à 1 500 mg à de grands enfants et de 1 100 à 3 000 mg à des adolescents, par STEARNS (142), qui en fait prendre de 1 100 à 2 300 mg à des adolescents.

D'autre part, on a vu que les méthodes indirectes de détermination du besoin calcique au cours de la croissance reposent sur diverses hypothèses, — plus ou moins étayées sur des faits expérimentaux —, relatives aux modalités de la croissance osseuse et de la calcification de l'organisme.

MITCHELL suppose que la teneur en calcium de l'organisme s'élève régulièrement de 0,8 à 1,55 p. 100 entre la naissance et l'âge adulte, ce qui le conduit à admettre que le pourcentage de calcium des gains de poids passe régulièrement, pendant le même temps, de 0,8 à 2,3 p. 100. LEITCH et OUTHOUSE admettent au contraire la constance de ce pourcentage pendant toute la durée de la croissance. Quant à la méthode de SHOHL, elle implique une évolution assez complexe du rapport  $\frac{\text{Ca retenu}}{\text{gain de poids}}$ , qui garde une valeur élevée pendant les 6 premières années pour décroître ensuite jusqu'à l'état adulte.

Il est curieux de constater que MITCHELL et OUTHOUSE s'appuient sur des résultats expérimentaux obtenus chez le Rat. Nous rappelons

notamment que MITCHELL se base sur les travaux de SHERMAN et collab., qui prouveraient que le rapport  $\frac{\text{Ca retenu}}{\text{gain de poids}}$  s'élève pendant toute la durée de la croissance chez le Rat.

Les résultats que nous avons obtenus ne confirment pas cette dernière conclusion. Ils montrent au contraire, que, pour des taux calciques alimentaires moyens, peu différents du taux minimum qui assure *pendant la durée de l'expérience* une rétention calcique maximum par rapport au gain de poids, le rapport  $\frac{\text{Ca retenu}}{\text{gain de poids}}$  est sensiblement constant et égal à 1 p. 100.

Par contre, si le taux calcique alimentaire est très élevé, la rétention calcique est forte au début, mais diminue avec le temps, alors que la vitesse de croissance reste constante. Le rapport  $\frac{\text{Ca retenu}}{\text{gain de poids}}$ , très élevé au début, décroît au cours de la croissance ; il s'abaisse pratiquement de 1,5 p. 100 environ à moins de 0,5 p. 100.

Ces considérations montrent toute la complexité du problème. Elles suggèrent qu'il y a bien des manières pour l'organisme humain ou animal de parvenir à un état de calcification normal, c'est-à-dire à l'une des caractéristiques essentielles de la *maturité chimique*. A quel « rythme » est-il préférable que l'organisme parvienne à cette maturité ? La question reste, croyons-nous, posée.

## 2° Utilisation physiologique du calcium et besoin calcique alimentaire chez l'enfant

Nous avons déjà fait allusion aux difficultés auxquelles on se heurte lorsqu'on cherche à établir un coefficient de rétention calcique moyen applicable à des rations alimentaires comprenant divers constituants. Dans des conditions expérimentales identiques, l'utilisation physiologique du calcium varie d'un aliment à un autre. De plus, les déterminations expérimentales effectuées dans des conditions différentes pour un même aliment sont en général si divergentes qu'il est difficile d'en dégager une moyenne valable.

Nos recherches ont montré que la valeur du coefficient de rétention du calcium d'un aliment chez le jeune Rat n'est nullement une caractéristique de cet aliment, mais qu'elle est sous la dépendance des conditions d'équilibre alimentaire, et plus particulièrement du niveau d'ingestion calcique. Il serait donc intéressant de se demander si bien des divergences entre les estimations du C. R. du calcium des aliments chez l'enfant ne peuvent s'expliquer, en grande partie, de cette manière. Il existe bien sur la question quelques travaux, qui ne suffisent pas cependant à la régler.

JEANS et collab. (72) ont constaté, en faisant passer la quantité de calcium ingérée de 110 à 160 mg par kg de poids et par jour chez le nourrisson, que le coefficient de rétention s'élevait de 29 à 39 p. 100. Chez des enfants d'âge préscolaire, KINSMAN et collab. (76) n'ont pas noté de modifications significatives du coefficient de rétention pour des ingestions quotidiennes successives de 333 mg, 555 mg, 704 mg et 904 mg de calcium par jour. Par contre, pour des ingestions calciques successives de 425 mg, 748 mg, 994 mg, 1 273 mg et 1 794 mg par jour, HAWLEY (61) a obtenu des coefficients de rétention respectifs de 52, 61, 73, 61 et 48 p. 100. On ne saurait évidemment dégager de ces résultats une conclusion d'ensemble.

Nous avons tenté de pallier l'insuffisance de ces données en établissant une relation entre la valeur du C. R. du calcium d'un même aliment, — le lait —, évalué par divers expérimentateurs chez des sujets de même âge, et les quantités de calcium ingérées. Nous n'y sommes pas parvenu : pour des ingestions voisines, les valeurs du C. R. sont en effet très variables. Des différences dans les conditions d'équilibre alimentaire peuvent évidemment suffire à expliquer cet échec.

Il semble donc qu'il y aurait intérêt à entreprendre l'étude du problème de manière systématique (1).

La comparaison des résultats acquis chez l'enfant et de nos propres conclusions pose encore un autre problème. On considère habituellement que, dans les conditions les plus favorables, l'organisme de l'enfant est incapable de retenir plus de 50 à 60 p. 100 du calcium qu'il ingère. Or, chez le Rat, soumis à des régimes hypocalciques, nous avons obtenu des coefficients de rétention de l'ordre de 95 p. 100 ; antérieurement, MITCHELL avait cité des chiffres encore plus élevés (98 p. 100).

Y a-t-il vraiment là une impossibilité qui tient à l'organisme même de l'enfant ? Pour en être certain, il faudrait que des expériences systématiques soient faites chez des enfants soumis pendant un temps suffisant à des régimes de taux calcique peu élevés et variés, ces régimes étant plus ou moins riches en vitamine D.

Nous n'affirmons pas pour autant, sur la seule foi de résultats expérimentaux très nets obtenus chez le Rat, que l'organisme humain est certainement capable de retenir le calcium ingéré dans des proportions plus élevées que celles qui sont admises habituellement. Peut-être est-il exact qu'il ne puisse en fixer plus de 50 ou 60 p. 100. Dans ce cas, il conviendrait d'en rechercher la raison.

(1) La carence des données expérimentales dans le domaine qui nous occupe n'est pas propre au seul cas de l'Homme. Nous ignorons également dans quelle mesure l'utilisation physiologique du calcium chez les animaux domestiques est influencée par le taux calcique alimentaire. Sur le plan pratique, ce problème mérite cependant d'être posé, puisque le niveau d'ingestion calcique chez les animaux peut s'échelonner entre des limites très éloignées, par suite de l'introduction très fréquente, dans leurs rations, de suppléments minéraux riches en sels de chaux.

« Aucune théorie n'a été proposée, écrit OUTHOUSE, pour expliquer le fait que le pouvoir d'utilisation d'un principe essentiel est plus faible chez l'Homme que chez le Rat ».

Il est permis de se demander si cette raison ne consiste pas simplement dans l'existence, chez l'enfant, d'un besoin calcique d'entretien appréciable par rapport au besoin de croissance. Les données expérimentales sur lesquelles on se base aujourd'hui pour considérer que le besoin calcique d'entretien demeure très faible chez l'enfant sont en effet assez fragiles. Ces données sont dues à KINSMAN, MITCHELL et collab. (76) et à FARQUHARSON et collab. (42) dont les recherches ont été résumées plus haut.

Contrairement à KINSMAN et collab., nous ne pensons pas que l'égalité du coefficient de rétention et du coefficient d'utilisation prouve que le besoin calcique d'entretien est nul ou très faible. La condition nécessaire et suffisante pour que les deux coefficients soient égaux (voir chapitre IV) pourrait en effet être réalisée pour certains niveaux d'ingestion calcique, même si le besoin d'entretien était très élevé.

L'expérience de FARQUHARSON et collab. a montré que des enfants soumis à une alimentation très pauvre en calcium ne perdent que des quantités minimales de cet élément par les fèces et par l'urine. On peut cependant se demander si ce fait n'est pas dû à une adaptation de l'organisme à longue échéance, adaptation qui abaisserait la dépense calcique endogène au-dessous de la valeur qu'elle a chez des enfants bien nourris.

On ne peut donc pas considérer comme un fait acquis, aujourd'hui, que le besoin calcique d'entretien de l'enfant soit négligeable au regard de son besoin de croissance. Sur ce point, comme précédemment, nous regrettons qu'aucune étude systématique n'ait été consacrée à l'influence du taux calcique alimentaire sur l'évolution du coefficient de rétention du calcium.

## RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Au cours de recherches antérieures effectuées en collaboration avec L. RANDOIN, nous avons montré, chez le jeune Rat, que l'effet de certains principes nutritifs (notamment du magnésium) sur le métabolisme calcique, dépend de la quantité de calcium ingérée. Il nous a donc paru intéressant d'étudier systématiquement l'influence du taux calcique alimentaire sur l'utilisation même du calcium, chez des animaux recevant ou ne recevant pas de vitamine D.

Notre travail comporte cinq parties, qui traitent des sujets suivants :

— l'étude du métabolisme calcique chez le Rat par la méthode des bilans ;

— l'influence du taux calcique alimentaire sur l'assimilation du calcium chez le jeune Rat ;

— l'évolution du pouvoir de fixation du calcium avec l'âge chez le jeune Rat ;

— l'influence de la teneur en calcium du régime alimentaire sur le développement du rachitisme expérimental ;

— la détermination du besoin calcique du Rat au cours de la croissance.

I. La méthode des bilans se prête remarquablement bien à l'étude du métabolisme calcique chez les petits animaux, en particulier chez le Rat. Cependant, pour qu'elle conduise à des résultats précis, il est nécessaire de prendre diverses précautions en ce qui concerne le choix des sujets d'expérience, la préparation des régimes alimentaires et la conduite même des études métaboliques. Ces précautions sont décrites de manière détaillée dans la première partie de notre travail.

Cette étude technique nous a conduit à aborder quelques problèmes particuliers.

Nous avons montré, notamment, que l'ingestion de quantités d'eau excessives élève non seulement la perte calcique urinaire, mais aussi la perte calcique fécale. En valeur relative, l'augmentation de l'excrétion urinaire est de beaucoup la plus importante ; cependant, c'est surtout celle de la perte fécale qui risque de diminuer la rétention calcique, en raison de l'importance de l'intestin comme voie d'excrétion du calcium. Sur le plan pratique, on peut en conclure qu'un régime pour études métaboliques ne doit pas être trop riche en eau : ceci d'autant plus que le Rat paraît incapable de régler sa consommation d'eau de boisson à un niveau suffisamment bas pour compenser les effets d'une ingestion d'eau excessive avec le régime.

D'autre part, nous avons constaté l'existence de variations quotidiennes considérables de la rétention calcique chez le jeune Rat : d'où la nécessité de prolonger toute étude de métabolisme pendant une durée suffisante pour que les résultats obtenus soient précis. Nous pensons qu'il est préférable de ne jamais descendre au-dessous d'une semaine.

II. La méthode des bilans a été appliquée à l'étude de l'influence de la teneur en calcium du régime alimentaire sur l'utilisation physiologique de cet élément. Dix-huit lots de jeunes rats, formés chacun de quatre sujets, ont été soumis pendant une courte durée (dix jours) à des régimes alimentaires dont le taux calcique variait entre 0,04 p. 100 et 2 p. 100, avec ou sans apport de vitamine D. Les résultats obtenus ont été les suivants :

a) En l'absence d'apport de vitamine D, la quantité de calcium fixée s'accroît d'abord très régulièrement lorsque le taux calcique alimentaire s'élève : malgré l'existence d'une faible excrétion calcique endogène, on peut considérer qu'elle est sensiblement proportionnelle à ce taux.

A partir d'une valeur du taux calcique alimentaire voisine de 0,5 p. 100, l'accroissement de la rétention devient plus lent : toutefois, on n'assiste pas à la stabilisation de cette dernière, même lorsque le régime contient des quantités de calcium très élevées, comprises entre 1 et 2 p. 100.

Quant au coefficient de rétention, il commence dans les mêmes conditions par s'élever très rapidement, ce qui traduit simplement l'existence d'une excrétion calcique endogène. Son maximum, de l'ordre de 80 p. 100, est atteint pour un taux calcique alimentaire peu élevé, de l'ordre de 0,1 p. 100, qui n'assure qu'une faible calcification de l'organisme. Si le taux calcique alimentaire continue à s'accroître, le coefficient de rétention s'abaisse rapidement. Il semble donc qu'en l'absence d'un apport alimentaire de vitamine D, l'organisme du jeune Rat n'acquière un pouvoir de fixation du calcium maximum, que lorsqu'il y est contraint par une insuffisance d'apport calcique particulièrement grave.

b) La vitamine D modifie profondément l'allure des phénomènes observés. A la dose utilisée (300 unités internationales de vitamine D<sub>3</sub> p. 100 g de régime), elle augmente considérablement la quantité de calcium fixée tant que le taux calcique alimentaire est peu élevé. Si ce taux s'accroît, un moment vient où la rétention calcique se stabilise définitivement : cette stabilisation correspond à des teneurs en calcium du régime comprises entre 0,5 et 2 p. 100.

Il nous semble donc inexact de qualifier la vitamine D, ainsi qu'on le fait habituellement, de « facteur de fixation du calcium dans l'organisme ». Cette expression ne correspond qu'à un seul aspect de son effet physiologique : celui qui se manifeste chez les organismes soumis à des régimes pauvres en calcium. En cas d'apport calcique excessif, son effet s'inverse. Il nous semblerait donc plus exact de qualifier la vitamine D de « facteur de régulation du pouvoir physiologique de fixation du calcium ».

Par ailleurs, la vitamine D exerce un triple effet sur le coefficient de rétention du calcium :

— elle l'augmente pour les faibles valeurs du taux calcique alimentaire, mais le diminue pour les valeurs élevées de ce taux ;

— elle relève son maximum, qui passe de 80 à plus de 95 p. 100 dans les conditions de nos expériences ;

— elle permet à l'organisme de conserver un pouvoir de fixation du calcium très élevé dans une zone de taux calciques alimentaires assez étendue.

III. Dans des conditions expérimentales voisines des précédentes, mais chez de nouveaux animaux pesant initialement de 60 g à 80 g, nous avons étudié l'évolution de l'utilisation physiologique du calcium, aux divers stades de la croissance, en fonction du taux calcique alimentaire et de l'apport (ou de l'absence d'apport) de vitamine D.

a) Lorsque le taux calcique s'élève, l'excrétion calcique totale est d'abord au minimum et indépendante de la quantité de calcium ingérée ; elle reste stable ou tend à diminuer légèrement avec le temps. Puis elle s'élève au-dessus du minimum, mais, au cours du temps, elle ne s'accroît que très peu ou tardivement. Enfin, pour les taux calciques alimentaires très élevés, l'excrétion atteint des valeurs considérables et augmente rapidement avec le temps.

Ce schéma est valable aussi bien dans le cas où l'alimentation renferme de la vitamine D que dans le cas contraire. L'effet de cette vitamine consiste simplement à retarder la succession des différentes étapes de ce schéma et à « étaler » l'éventail des valeurs de l'excrétion calcique au cours du temps pour les animaux soumis à des régimes riches en calcium.

b) L'évolution de la rétention calcique et du coefficient de rétention au cours du temps ne suit pas exactement celle de l'excrétion, en raison des variations de l'appétit des animaux.

Si l'alimentation n'apporte pas de vitamine D, la quantité de calcium retenue se maintient au cours du temps à un niveau constant pour les faibles valeurs du taux calcique alimentaire, mais diminue progressivement lorsque ce taux est élevé. La vitamine D accroît légèrement le pouvoir de fixation du calcium au cours du temps chez les animaux soumis à un régime hypocalcique ; elle diminue la valeur du taux calcique alimentaire à partir duquel la quantité de calcium retenu s'abaisse au cours du temps, en rend l'abaissement plus précoce, et l'accroît ; enfin, elle diminue *momentanément* le pouvoir de fixation du calcium des organismes soumis à un régime hypercalcique.

c) Il semble donc que l'organisme du Rat ne s'adapte quelque peu, avec le temps, à une insuffisance d'apport calcique, que s'il reçoit de la vitamine D. Il s'adapte plus facilement, au cours du temps, à un apport excessif de calcium, que son régime contienne ou non de la vitamine D.

IV. Le développement du rachitisme expérimental ne dépend pas seulement de l'apport de calcium et de la valeur du rapport alimentaire calcium/phosphore : d'autres conditions d'équilibre alimentaire paraissent avoir une importance déterminante.

Dans les conditions de nos recherches, ce sont les régimes très pauvres en calcium et de rapport Ca/P peu élevé qui ont seuls entraîné le rachitisme.

V. Dans la dernière partie de notre travail, nous avons confronté les résultats des études métaboliques précédentes avec ceux d'autres critères de détermination des besoins calciques de croissance.

a) Nous montrons que la vitesse de croissance n'est pas utilisable

comme test pour la détermination de ces besoins, à la fois parce qu'on ne connaît pas la vitesse de croissance « normale » chez le Rat et que la vitesse la plus grande peut être atteinte chez des sujets très peu calcifiés, pourvu que l'alimentation renferme de la vitamine D. Mais surtout, cette étude nous permet de montrer :

— que la réduction de la vitesse de croissance, chez les animaux soumis à un régime très pauvre en calcium, est due essentiellement à une forte diminution de l'appétit ;

— que la vitamine D exerce, par l'intermédiaire de son action sur l'appétit, un effet de croissance qui paraît totalement indépendant de son intervention dans le métabolisme du calcium.

b) La recherche des signes cliniques d'insuffisance calcique ne renseigne pas sur la valeur du besoin en calcium, car ces signes n'apparaissent que tardivement, ou peuvent même être totalement absents chez des animaux qui finissent par mourir du fait de la carence. Quant aux signes chimiques, il est difficile d'en interpréter actuellement les résultats.

c) Ce sont, semble-t-il, les études métaboliques qui apportent la contribution la plus importante à l'évaluation du besoin calcique au cours de la croissance. Ce besoin s'exprime mieux par rapport à la vitesse de croissance qu'en valeur absolue : dans les conditions de nos recherches, il représente environ 1 p. 100 du gain de poids pour la plus grande partie de la période de croissance active du Rat. Cependant, il est important de souligner que lorsqu'un apport alimentaire excessif de calcium assure une rétention supérieure au centième du gain de poids pendant un certain temps, cette rétention excessive est ensuite compensée par une forte diminution de la rétention ; la satisfaction du besoin calcique peut donc correspondre à des « rythmes » de calcification très divers.

d) Enfin, nous essayons de dégager des résultats expérimentaux de nos recherches, quelques idées et quelques faits qui peuvent aider à mieux poser le problème des besoins calciques de l'enfant ou qui en éclairent certains aspects.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) ABRAMSON (E.). — Symposium européen de l'Union internationale des Sciences de la Nutrition (Bâle, oct. 1952), p. 158.
- (2) ADOLPH (W. H.) et LIANG (C. C.). — *Journ. biol. Chem.*, 1941, **137**, 517.
- (3) ÅGREN (G.). — *Biochem. Ztschr.*, 1935, **281**, 358.
- (4) ALBRIGHT (I.), BAUER (W.), ROPES (M.) et AUB (J. C.). — *Journ. Clin. Invest.*, 1929, **7**, 139.
- (5) ARISTOWSKI (V. M.). — *Biochem. Ztschr.* 1925, **166**, 55.
- (6) ASSOCIATION OF VITAMIN CHEMISTS. — *Methods of Vitamin Assay*. I vol., 189 p. Interscience Publ., New-York, 1947.
- (7) BACHMANN (G.), HALDI (J.), WYNN (W.) et ENSOR (C.). — *Journ. Nutr.*, 1940, **20**, 145.

- (8) BENDAÑA-BROWN (A. M.) et BROWN (B. H.). — *Journ. Nutr.*, 1947, **33**, 195.
- (9) BENEDICT (S. R.) et MENDEL (L. B.). — *Am. Journ. Physiol.*, 1909, **25**, 23.
- (10) BERGEIM (O.). — *Journ. biol. Chem.*, 1926, **70**, 51.
- (11) BETHKE (R. M.), KICK (C. H.) et WILDER (W.). — *Journ. biol. Chem.*, 1932, **98**, 389.
- (12) BLAIZOT (S.) et DE SACY (G.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1948, **30**, 315.
- (13) BOELTER (M. D. D.) et GREENBERG (D. M.). — *Journ. Nutr.*, 1941, **21**, 61.
- (14) BOELTER (M. D. D.) et GREENBERG (D. M.). — *Journ. Nutr.*, 1941, **21**, 75.
- (15) BOLDT (F. C.), BRAHM (C.) et ANDERSEN (G.). — *Arch. f. Kinderheilk.*, Bd 87, S. 277.
- (16) BOURDILLON (R. B.), BRUCE (H. M.), FISCHMANN (C.) et WEBSTER (T. A.). — *Med. Res. Counc. Spec. Rep. Series*, 1931, n° 158.
- (17) BRIWA (K. E.) et SHERMAN (H. C.). — *Journ. Nutr.*, 1941, **21**, 155.
- (18) BRODY (S.). — *Missouri Agric. Exp. St. Res. Bull.*, 1927, **104**.
- (19) BROOKE (R. O.) et SMITH (A. H.). — *Journ. biol. Chem.*, 1933, **100**, 105.
- (20) BROWN (H. B.), SHOHL (A. T.), CHAPMAN (E. E.), ROSE (C. S.) et SAURWEIN (E. M.). — *Journ. biol. Chem.*, 1922, **98**, 214.
- (21) BRULL (L.), POVERMAN (R.) et GOFFARD (H.). — *Arch. int. Physiol.*, 1936, **43**, 238.
- (22) BRULL (L.). — *Bull. Ac. Roy. Med. Belg.*, 1936, **1**, 444.
- (23) CAHN (Th.), HOUGET (J.) et JACQUOT (R.). — *Ann. Physiol.*, 1933, **9**, 205.
- (24) CAMPBELL (H. L.), BESSEY (O. A.) et SHERMAN (H. C.). — *Journ. biol. Chem.*, 1935, **110**, 703.
- (25) CAMPBELL (H. L.) et SHERMAN (H. C.). — *Am. Journ. Physiol.*, 1945, **144**, 717.
- (26) CHEVILLARD (L.). — Communication personnelle.
- (27) COLE (V. V.), SPEER (J. H.) et HEYL (F. W.). — *Journ. Amer. Pharm. Assoc.*, 1929, **18**, 36.
- (28) COPAUX (H.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1921, **173**, 656.
- (29) COSTA (D.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1948, **30**, 319.
- (30) COWARD (K. H.). — The biological standardization of the vitamins. 2<sup>e</sup> éd. Baillière, Tindall et Cox, Londres, 1947.
- (31) COWELL (S. J.). — *Biochem. Journ.*, 1937, **31**, 848.
- (32) CRUTO (A.). — *Rass. clin. terap. sc. affin.*, 1934, **33**, 232.
- (33) DANIELS (A. L.), HUTTON (M. K.), KNOTT (E. M.), WRIGHT (O. E.) et FORMAN (M.). — *Journ. Nutr.*, 1935, **10**, 373.
- (34) DUCKWORTH (J.) et WARNOCK (G. M.). — *Nutr. Abstr.*, 1942, **12**, 167.
- (35) ELLIS (M.) et MITCHELL (H. H.). — *Am. Journ. Physiol.*, 1933, **104**, 1.
- (36) EPPRIGHT (E. S.) et SMITH (A. H.). — *Journ. Nutr.*, 1937, **14**, 21.
- (37) ESCUDERO (A.) et HERRAIZ (M. L.). — *Rev. Assoc. argent. Dietol.*, 1944, **2**, 133.
- (38) ESCUDERO (A.), HERRAIZ (M. L.) et MUSMANNO (E.). — *Rev. Assoc. argent. Dietol.*, 1944, **2**, 136.
- (39) ESCUDERO (A.), HERRAIZ (M. L.) et MUSMANNO (E.). — *Rev. Assoc. argent. Dietol.*, 1945, **3**, 258.
- (40) FAIRBANKS (B. W.) et MITCHELL (H. H.). — *Journ. Nutr.*, 1936, **11**, 551.
- (41) FAIRBANKS (B. W.) et MITCHELL (H. H.). — *Journ. Nutr.*, 1938, **16**, 79.
- (42) FARQUHARSON (R. F.), SALTER (W. T.), TIBBETTS (D. M.) et AUB (J. C.). — *Journ. Clin. Invest.*, 1931, **10**, 221.

- (43) FARRIS (E. J.). — Breeding of the Rat, in FARRIS et GRIFFITH (44).
- (44) FARRIS (E. J.) et GRIFFITH (J. Q.). — The Rat in Laboratory Investigation, 2<sup>e</sup> éd., J. B. Lippincott C<sup>o</sup>, Philadelphie, 1949.
- (45) FÉVRIER (R.). — *Ann. Zootechnie* (I. N. R. A.), 1952, **1**, 175.
- (46) FINCKE (M. L.) et SHERMAN (H. C.). — *Journ. biol. Chem.*, 1935, **110**, 421.
- (47) FONSECA (H. de P.). — *Rev. Nutrição*, 1950, **1**, 66.
- (48) FOOD AND NUTRITION BOARD (U. S. A.). — Cité par TRÉMOLIÈRES (152).
- (49) FOURNIER (P.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1950, **231**, 1556.
- (50) FOURNIER (P.) et SUSBIELLE (H.). — *Journ. Physiologie*, 1952, **44**, 575.
- (51) FRASER (H. F.). — Pub. Health Rep. Washington, 1942, **57**, 959.
- (52) FROMHERZ (K.) et SUTTER (E.). — *Helv. Physiol. Acta*, 1946, **4**, 113.
- (53) GILLERT (E.). — *Z. ges. exper. Med.*, 1924, **43**, 539.
- (54) GIVENS (M. H.) et MACY (I. G.). — *Journ. biol. Chem.*, 1933, **102**, 7.
- (55) GOLDBLATT (H.). — *Biochem. Journ.*, 1924, **18**, 414.
- (56) GREENBERG (D. M.). — *Journ. biol. Chem.*, 1945, **157**, 99.
- (57) GREENBERG (D. M.), BOELTER (M. D. D.) et KNOPP (B. W.). — *Science*, 1939, **89**, 18.
- (58) GREENBERG (D. M.) et MILLER (W. D.). — *Journ. Nutr.*, 1941, **22**, 1.
- (59) GUILLAUMIN (Ch. O.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, 1269.
- (60) GUILLAUMIN (Ch. O.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, **14**, 85.
- (61) HAWLEY (E.). — Cité par SHERMAN (127).
- (62) HENRIQUES (V.) et HANSEN (C.). — *Ztschr. Physiol. Chem.*, 1904, p. 418.
- (63) HENRY (K. M.) et KON (S. K.). — *Biochem. Journ.*, 1939, **33**, 173.
- (64) HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M.). — Carence calcique et régime alimentaire. 1 vol., 95 p., Masson, 1941.
- (65) HOLMES (J.). — in MACY (96).
- (66) HUBBEL (R. B.), MENDEL (L. B.) et WAKEMAN (A. J.). — *Journ. Nutr.*, 1937, **14**, 273.
- (67) HUNSCHER (H. A.), COPE (F.), NOLL (A.) et MACY (I. G.). — *Journ. biol. Chem.*, 1933, **100**, Proc. lv.
- (68) HUNSCHER (H. A.), HUMMEL (F. C.), MACY (I. G.), TODD (T. W.) et FRANCIS (C. C.). — *Journ. biol. Chem.*, 1937, **119**, Proc. lll.
- (69) INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE (SECTION DE NUTRITION). — Comptes-rendus d'enquêtes alimentaires publiés depuis 1945 dans le Bulletin de l'Institut National d'Hygiène.
- (70) JACQUOT-ARMAND (Y.), JACQUOT (R.) et BERTRAND (J.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1944, **26**, 57.
- (71) JACQUOT-ARMAND (Y.), JACQUOT (R.) et BERTRAND (J.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1944, **26**, 465.
- (72) JEANS (P. C.) et STEARNS (G.). — Cités par SHOHL (135).
- (73) JEANS (P. C.), STEARNS (G.), Mc KINLEY (J. B.), GOFF (E. A.) et STINGER (D.). — *Journ. Pediat.*, 1936, **8**, 403.
- (74) JOHNSTON (J. A.). — *Amer. Journ. Dis. Child.*, 1941, **62**, 708.
- (75) KARLITZ (S.) et SHOHL (A. T.). — *Journ. biol. Chem.*, 1927, **73**, 665.
- (76) KINSMAN (G.), SHELDON (D.), JENSEN (E.), BERNDT (M.), OUTHOUSE (J.) et MITCHELL (H. H.). — *Journ. Nutr.*, 1939, **17**, 429.
- (77) KLEIBER (M.), BOELTER (M. D. D.) et GREENBERG (D. M.). — *Journ. Nutr.*, 1940, **19**, 517.
- (78) KRAUT (H.) et WECKER (H.). — *Biochem. Ztschr.*, 1943, **315**, 329.
- (79) KRAUT (H.) et WECKER (H.). — *Biochem. Ztschr.*, 1948, **318**, 495.
- (80) KREHL (W. A.), SARMA (P. S.) et ELVEHJEM (C. A.). — *Journ. biol. Chem.*, 1946, **162**, 403.
- (81) LANFORD (C. S.), CAMPBELL (H. L.) et SHERMAN (H. C.). — *Journ. biol. Chem.*, 1941, **137**, 627.
- (82) LANFORD (C. S.) et SHERMAN (H. C.). — *Journ. biol. Chem.*, 1938, **126**, 381.

- (83) LAVOLLAY (J.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 432.
- (84) LEITCH (I.). — *Nutr. Abstr.*, 1937, **6**, 553.
- (84 bis) LEROY (A. M.), CHARLET (A.) et FRANÇOIS (A.). — Communication personnelle.
- (85) LEVINE (H.) et SMITH (A. H.). — *Journ. Lab. Clin. Méd.*, 1925, **11**, 168.
- (86) L'HEUREUX (M. V.), TWEEDY (W. R.) et ZORN (E. M.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, **71**, 729.
- (87) LIGHT (A. E.), SMITH (P. K.), SMITH (A. H.) et ANDERSON (W. E.). — *Journ. biol. Chem.*, 1934, **107**, 689.
- (88) LINDNER (R.) et KIRK (P. L.). — *Mikrochem.*, 1937, **22**, 291.
- (89) LONGWELL (J. H.). — Cité par MITCHELL (100).
- (90) Mc CANCE (R. H.) et WIDDOWSON (E. M.). — *Biochem. Journ.*, 1939, **33**, 523.
- (91) Mc CAY (C. M.), MAYNARD (L. A.), SPERLING (G.) et BARNES (L. L.). — *Journ. Nutr.*, 1939, **18**, 1.
- (92) Mc COLLUM (E. V.), ORENT-KEILES (E.) et DAY (H. G.). — The newer knowledge of nutrition, 5<sup>e</sup> éd., Mac Millan, New-York, 1939.
- (93) Mc COLLUM (E. V.), SIMMONS (N.), SHIPLEY (P. G.) et PARK (A.). — *Amer. Journ. Hyg.*, 1922, **2**, 97.
- (94) Mc COLLUM (E. V.), SIMMONS (N.), SHIPLEY (P. G.) et PARK (A.). — *Dental Cosmos*, 1922, **64**, 265.
- (95) Mc COY (R. H.). — Dietary requirements of the Rat, in FARRIS et GRIFFITH (43).
- (96) MACY (I. G.). — Nutrition and Chemical Growth in Childhood, Ch. C. Thomas, Springfield, III., vol. I, 1942 ; — vol. II, 1945.
- (97) MAREK (J.), WELLMANN (O.) et URBANYI (L.). — *Mezőgazdasági Kutatások*, 1935, **8**, 181.
- (98) MEDES (G.). — *Journ. biol. Chem.*, 1926, **68**, 295.
- (99) MITCHELL (H. H.). — *Amer. Soc. An. Prod.*, Proc. 23<sup>e</sup> Meeting, 1930, p. 63.
- (100) MITCHELL (H. H.). — The Dietary Requirement of Calcium and its Significance, *Act. sc. et ind.* (n<sup>o</sup> 771) ; Hermann, 1939.
- (101) MITCHELL (H. H.), CARD (L. E.) et HAMILTON (T. S.). — *Illinois Agr. Exp. Sta. Bull.*, 1931, **367**, 57.
- (102) MITCHELL (H. H.) et CARMAN (G. G.). — *Journ. biol. Chem.*, 1924, **60**, 613.
- (103) MITCHELL (H. H.), HAMILTON (T. S.), STEGGERDA (F. R.) et BEAN (H. W.). — *Journ. biol. Chem.*, 1945, **158**, 625.
- (104) MITCHELL (H. H.) et Mc CLURE (F. J.). — *Bull. Nat. Res. Council*, n<sup>o</sup> 99, 1937.
- (105) MONNIER (A. M.) et BONNET (V.). — *Arch. Sc. Physiol.*, 1947, **1**, 91.
- (106) MOULTON (C. R.). — *Journ. biol. Chem.*, 1923, **57**, 79.
- (107) NICOLAYSEN (R.). — *Skand. Arch. Physiol.*, 1934, **69**, (suppl.), 66.
- (107 bis) NICOLAYSEN (R.). — *Acta physiol. scand.*, 1943, **5**, 200.
- (108) OUTHOUSE-HOLMES (J.). — *Nutr. Abstr.*, 1945, **14**, 597.
- (109) PAPPENHEIMER (A. M.), Mc CANN (G. F.) et ZUCKER (T. F.). — *Journ. Exp. Med.*, 1922, **35**, 421.
- (110) PATTON (M. B.) et SUTTON (T. S.). — *Journ. Nutr.*, 1952, **48**, 443.
- (111) PECHER (C.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1941, **46**, 81.
- (112) RANDOIN (L.) et CAUSERET (J.). — *Bull. Soc. sc. Hyg. alim.*, 1945, **33**, 123.
- (113) RANDOIN (L.) et CAUSERET (J.). — *Bull. Soc. sc. Hyg. alim.*, 1947, **35**, 179.
- (114) RANDOIN (L.) et CAUSERET (J.). — *Bull. Soc. sc. Hyg. alim.*, 1951, **39**, 249.
- (115) RANDOIN (L.), HUGOT (D.), CAUSERET (J.) et MOREL (G.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1950, **32**, 807.

- (116) RANDOIN (L.) et LECOQ (R.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1928, **10**, 506.  
 (117) RAOUL (Y.) et JANOT (M.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1941, **23**, 78.  
 (118) RAOUL (Y.) et MARNAY (J.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1945, **27**, III.  
 (119) RAPP (K. E.), SKINER (J. T.) et Mc HARGUE (J. S.). — *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1946, **31**, 498.  
 (120) ROGOZINSKI (F.) et GLOWCZINSKI (Z.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 88.  
 (121) ROTTENSTEN (K. V.). — *Biochem. Journ.*, 1938, **32**, 1285.  
 (122) SCHECKER (H.). — Berlin münch tierärztl. Wochenschr. u. Wien. tierärztl. Monatschr., 1943, n° 45-46, 397.  
 (123) SCHMIDT (C. L. A.) et GREENBERG (D. M.). — *Physiol. Rev.*, 1935, **15**, 297.  
 (124) SCHNEIDER (H.) et STEENBOCK (H.). — *Journ. biol. Chem.*, 1939, **128**, 159.  
 (125) SCHULTZER (P.). — *Biochem. Ztschr.*, 1927, **188**, 435.  
 (126) SHERMAN (H. C.). — *Chemistry of Food and Nutrition*, 7<sup>e</sup> éd., The Mac Millan Co, New-York, 1946.  
 (127) SHERMAN (H. C.). — Calcium and phosphorus in foods and nutrition. Columbia Univ. Press, New-York, 1948.  
 (128) SHERMAN (H. C.) et BOOHER (L. E.). — *Journ. biol. Chem.*, 1931, **93**, 93.  
 (129) SHERMAN (H. C.) et CAMPBELL (H. L.). — *Journ. Nutr.*, 1935, **10**, 363.  
 (130) SHERMAN (H. C.), CAMPBELL (H. L.) et LANFORD (C. S.). — *Proc. Nat. Ac. Sc.*, 1939, **25**, 16.  
 (131) SHERMAN (H. C.) et HAWLEY (E.). — *Journ. biol. Chem.*, 1922, **53**, 375.  
 (132) SHERMAN (H. C.) et Mc LEOD (F. L.). — *Journ. biol. Chem.*, 1925, **64**, 429.  
 (133) SHERMAN (H. C.) et PAPPENHEIMER (A. M.). — *Journ. Exp. Med.*, 1921, **34**, 189.  
 (134) SHIELDS (J. B.) et MITCHELL (H. H.). — *Journ. Nutr.*, 1946, **32**, 213.  
 (135) SHOHL (A. T.). — Mineral Metabolism, *Amer. Chem. Soc., Monogr. Ser.* n° 82, Reinhold Publ. Corp., New-York, 1939.  
 (136) SHOHL (A. T.), BENNETT (H. B.) et WEED (K. L.). — *Journ. biol. Chem.*, 1928, **79**, 257.  
 (137) SHOHL (A. T.) et WOLBACH (S. B.). — *Journ. Nutr.*, 1936, **11**, 275.  
 (138) SOCIÉTÉ DES NATIONS. — Le problème de l'alimentation. Vol. I. Rapport préliminaire du Comité mixte pour le problème de l'alimentation, Genève, 1936.  
 (139) SOCIÉTÉ SCIENTIFIQUE D'HYGIÈNE ALIMENTAIRE (SERVICE D'ENQUÊTES). — Documents non publiés.  
 (140) SPEIRS (M.). — *Journ. Nutr.*, 1939, **17**, 557.  
 (141) STEARNS (G.). — Communication personnelle à LEITCH (84).  
 (142) STEARNS (G.). — Communication personnelle à OUTHOUSE-HOLMES (108).  
 (143) STEENBOCK (H.) et BLACK (A.). — *Journ. biol. Chem.*, 1925, **64**, 263.  
 (144) STEENBOCK (H.), HART (E. B.), SELI (M. T.) et JONES (H. H.). — *Journ. biol. Chem.*, 1923, **56**, 375.  
 (145) STEGGERDA (F. R.) et MITCHELL (H. H.). — *Journ. Nutr.*, 1946, **31**, 423.  
 (146) SWANSON (W. W.). — *Amer. Journ. Dis. Child.*, 1932, **43**, 10.  
 (147) TAYLOR (N. B.) et FINE (A.). — *Amer. Journ. Physiol.*, 1930, **93**, 544.  
 (148) THIVOLLE (L.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 1427.  
 (149) THIVOLLE (L.). — *Bull. Biol. Pharm.*, 1938, **42**, 372.  
 (150) TISDALL (F. F.) et DRAKE (T. G. H.). — *Journ. Nutr.*, 1938, **16**, 613.  
 (151) TOEPFER (E. W.) et SHERMAN (H. C.). — *Journ. biol. Chem.*, 1936, **115**, 685.  
 (152) TRÉMOLIÈRES (J.). — *Bull. Soc. sc. Hyg. alim.*, 1952, **40**, 147.  
 (153) TYLER (C.) et WILLCOX (J. S.). — *Journ. Agric. Sc.*, 1942, **32**, 43.  
 (154) VAN DUYN (F. O.), LANFORD (C. S.), TOEPFER (E. W.) et SHERMAN (H. C.). — *Journ. Nutr.*, 1941, **21**, 221.

- (155) VENAR (Y. A.) et TODD (T. W.). — White House Conference on Child Health and Protection Growth and Development of the Child. 2. Century Co, New-York, p. 93.
- (156) WALKER (A. R. P.), FOX (W.) et IRVING (J. T.). — *Biochem. Journ.*, 1948, **42**, 452.
- (157) WALLACE (H. D.), SHIRLEY (R. L.) et DAVIS (G. K.). — *Journ. Nutr.*, 1951, **43**, 469.
- (158) WANG (C. C.), WITT (D. B.) et FELCHER (A. R.). — *Am. Journ. Dis. Child.*, 1924, **27**, 352.
- (159) WHITCHER (L. B.), BOCHER (L. E.) et SHERMAN (H. C.). — *Journ. biol. Chem.*, 1936, **115**, 679.
- (160) WILLIAMSON (A.), HEGSTED (D.), Mc KIBBIN (J. M.) et STARE (F. J.). — *Journ. Nutr.*, 1946, **31**, 647.
- (161) WILMER (H. A.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940, **43**, 545.
- (162) YUDKIN (J.). — *Biochem. Journ.*, 1943, **37**, 543.
-