

CINÉTIQUE DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU PHOSPHORE CHEZ LE PORC

L. GUÉGUEN et A. RÉRAT

avec la collaboration technique de Pierrette CAMUS-AUGÉ et de Colette KATZ-COLIN

*Station centrale de Recherches de Nutrition et Station de Recherches sur l'Élevage des Porcs,
Centre national de Recherches zootechniques, 78-Jouy-en-Josas*

SOMMAIRE

L'utilisation d'un modèle biologique basé sur une interprétation mathématique des variations de la radioactivité plasmatique après injection ou ingestion d'une dose de ^{32}P , a permis de calculer la vitesse de l'absorption intestinale du phosphore chez le Porc.

L'absorption du phosphore d'un repas commence 10 à 15 mn après le début de l'ingestion et est pratiquement terminée au bout de 3 heures. La vitesse de l'absorption suit une loi exponentielle dont la période est de 30 mn. Ainsi, la moitié du phosphore utilisable du repas est absorbé dans les premières 30 minutes.

L'étude des mécanismes des interactions entre éléments minéraux au niveau de leur absorption, indispensable pour la définition des équilibres alimentaires, nécessite la connaissance plus précise de la vitesse et de la localisation de l'absorption de chaque élément.

Des travaux antérieurs effectués sur le Rat (CRAMER, 1959) et sur le Porc (GUÉGUEN et RÉRAT, 1965) montrent que l'absorption du phosphore est très rapide, mais ne permettent pas de préciser les variations de la vitesse du passage à travers la paroi intestinale en fonction du temps écoulé après le repas.

Nous avons étudié l'absorption du phosphore radioactif administré sous la forme de phosphate disodique, à l'aide d'un modèle biologique dérivé de celui utilisé par STEWART et GAMBINO (1961) pour l'étude de l'absorption du fer chez le Chien. Ce modèle, que nous avons simplifié et présenté de façon différente, est basé sur l'interprétation mathématique des variations de la radioactivité dans le plasma sanguin après injection et ingestion du radioisotope.

I. — PRINCIPE DE LA MÉTHODE UTILISÉE

Le mode de raisonnement utilisé est basé sur la comparaison des décroissances de la radioactivité plasmatique observées soit après injection soit après ingestion de ^{32}P . Il est nécessaire d'admettre, par hypothèse, qu'une administration orale de ^{32}P équivaut à une injection un peu décalée dans le temps et que la loi qui régit

la sortie totale de ^{32}P hors du plasma est la même quel que soit le mode d'entrée du radioélément (injection intraveineuse ou absorption intestinale).

Si nous appelons M_0 la quantité de ^{32}P disponible dans l'intestin immédiatement après l'ingestion du radioisotope (c'est-à-dire la quantité de ^{32}P qui doit être absorbée) et M_t la quantité disponible demeurant dans l'intestin à l'instant t , la quantité totale absorbée à l'instant t est :

$$A_t = M_0 - M_t \quad (1)$$

Ainsi, évidemment, nous avons :

$$\frac{d A_t}{d t} = - \frac{d M_t}{d t}$$

et il est donc possible de mesurer les variations de M_t pour étudier les variations de la vitesse d'absorption, puisqu'une augmentation instantanée de A_t est égale à la diminution correspondante de M_t .

Après une administration orale d'une dose de ^{32}P (dont M_0 est absorbable) la radioactivité totale présente dans le plasma à l'instant t est égale à la différence entre la radioactivité provenant de l'intestin et les sorties simultanées vers l'os, l'urine, etc.

A chaque instant nous avons donc :

$$P_t (\text{oral}) = A_t - \int_0^t S(t) dt$$

si $S(t)$ représente la vitesse (ou débit) de sortie totale du radioélément hors du compartiment plasmatique.

En tenant compte de l'équation (1) nous avons :

$$P_t (\text{oral}) = M_0 - M_t - \int_0^t S(t) dt \quad (2)$$

Après administration par voie intraveineuse de cette même quantité M_0 de ^{32}P nous avons dans le plasma sanguin total :

$$P_t (\text{intrav.}) = M_0 - \int_0^t S(t) dt \quad (3)$$

Il est facile d'en déduire, en combinant les équations (2) et (3), que :

$$M_t = P_t (\text{intrav.}) - P_t (\text{oral}) \quad (4)$$

Ne connaissant pas le volume plasmatique total V chez les animaux utilisés nous avons déterminé P_t dans un volume déterminé de plasma (1 litre) et nous avons donc étudié les variations de $\frac{M_t}{V}$, parallèles aux variations de M_t .

Nous verrons plus loin qu'une interprétation graphique simple permet de tracer facilement la courbe de variation de $\frac{M_t}{V}$.

II.— MATÉRIEL, EXPÉRIMENTAL, ET MÉTHODES DE MESURE

Les essais ont porté sur 4 porcs mâles de race *Large White* pesant de 30 à 40 kg et recevant une alimentation classique à base de céréales et de tourteaux, en trois repas de 500 à 600 g par jour. Le régime contenait 9 g de Ca et 8 g de P par kg de matière sèche.

Les animaux étaient munis de cathéters dans les deux veines jugulaires et étaient maintenus en cages à métabolisme permettant de récolter séparément urine et fèces.

Deux ou trois essais ont été effectués sur le même animal, un par administration orale d'environ 200 μCi de ^{32}P sous la forme d'une dose-trace de $^{32}\text{PO}_4\text{HNa}_3$ intimement mélangée à un repas, et un ou deux autres par injection dans l'une des deux veines jugulaires d'environ 120 μCi de ^{32}P . Ces différences entre les doses ont été calculées de façon que les radioactivités plasmatiques soient voisines dans les deux cas, sachant qu'environ 60 p. 100 de la dose est absorbé (GUÉGUEN et RÉRAT, 1965).

Deux essais successifs sur le même animal étaient séparés par un intervalle de temps de 10 jours, suffisant pour que la radioactivité résiduelle du plasma soit faible.

Après injection ou ingestion, 15 à 20 prélèvements de sang, espacés de façon logarithmique, ont été effectués durant 7 heures dans l'une des veines jugulaires (par la canule non contaminée par l'injection). Chaque prélèvement représentait 10 ml de sang et 2 à 3 ml de sérum physiologique hépariné. Les prélèvements étant plus ou moins dilués par du sérum physiologique, la calcémie a été adoptée comme constante plasmatique et les résultats exprimés par 100 mg de calcium (ou 1 litre de plasma).

Le sang a été centrifugé et les mesures de radioactivité ont été effectuées directement sur 1 ml de plasma à l'aide d'un compteur Geiger-Müller à fenêtre mince. Les dosages chimiques ont été effectués sur le plasma minéralisé, le phosphore par la méthode colorimétrique au métavanadate et le calcium par photométrie de flamme.

III.— RÉSULTATS ET DISCUSSION

I. Variations de la radioactivité plasmatique après injection intraveineuse de ^{32}P

La courbe moyenne de décroissance est représentée sur la figure 1 en coordonnées semi-logarithmiques. Contrairement à ce qui a été observé dans le cas du fer (STEWART et GAMBINO, 1961) il ne s'agit pas ici d'un système simple à deux compartiments.

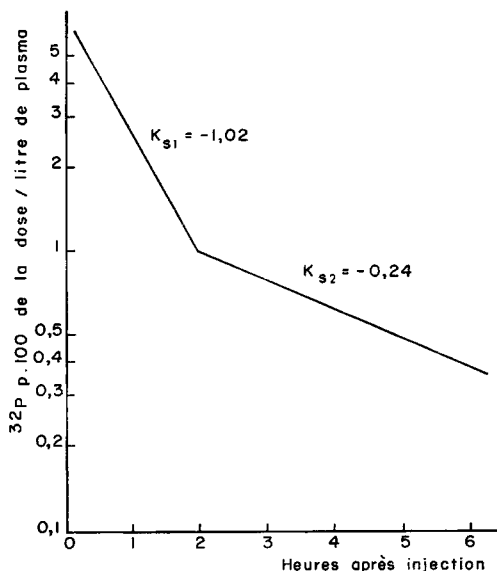


FIG. 1. — Variations de la radioactivité du plasma sanguin après injection intraveineuse de ^{32}P

Cependant, nous avons systématiquement trouvé (6 essais sur 4 porcs) un changement de pente au bout de 2 heures et, par simplification, nous assimilerons la décroissance durant les deux premières heures à une fonction exponentielle simple dont la constante K_{s1} est en moyenne de 1,02 (heures⁻¹) puis la décroissance de 2 à 6 heures à une seconde fonction exponentielle dont la constante K_{s2} est de 0,24 (heures⁻¹). Bien entendu, la première courbe ainsi figurée ne peut être rigoureusement linéaire puisqu'elle représente la somme de deux fonctions exponentielles. Seules des raisons d'ordre pratique nous ont conduits à faire cette simplification.

2. Variations de la radioactivité plasmatique après ingestion de ^{32}P

La courbe expérimentale de la figure 2 représente l'évolution de la radioactivité du plasma après un repas marqué par $^{32}PO_4HNa_2$. La radioactivité apparaît dans le plasma 10 à 15 mn après le début du repas (qui dure en moyenne 5 à 10 mn) et le maximum est atteint au bout d'une heure environ.

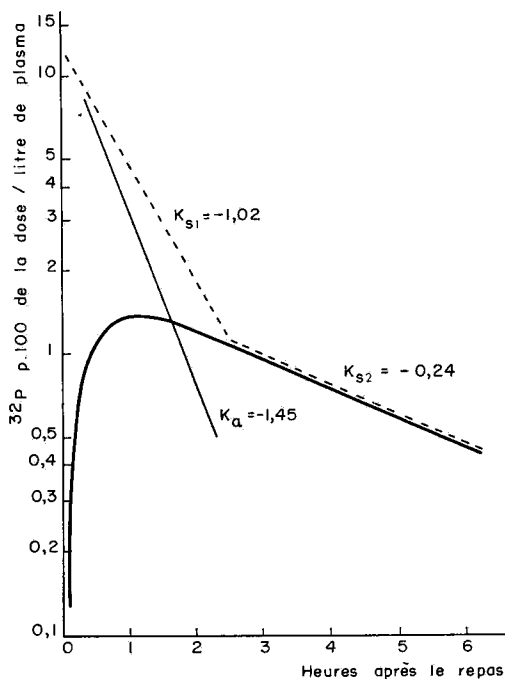


FIG. 2. — Variations de la radioactivité du plasma sanguin après administration orale de ^{32}P (Courbe expérimentale en trait continu) et après injection (courbe théorique en trait interrompu). La droite en trait continu représente la différence entre ces deux courbes

Après 3-4 heures nous retrouvons une décroissance analogue à celle que nous avons après injection ($K_{s2} = -0,24$). Ceci indique que l'absorption est terminée. Il est alors possible de reconstituer la courbe théorique (en trait interrompu sur la figure 2) que l'on aurait observée si l'absorption avait été instantanée, à partir d'un point de changement de pente situé environ 2 h 30 mn après l'administration orale

(sachant que la pente de la droite en coordonnées semi-logarithmiques est obtenue en divisant K_{s1} par 2,3). Les données expérimentales ayant montré que le maximum de radioactivité est atteint dans le plasma au bout d'une heure, nous avons adopté un décalage de 30 mn environ entre l'injection et l'absorption.

Si tout le phosphore disponible M_0 était absorbé instantanément nous aurions dans le plasma à l'instant t (t inférieur à 2 heures) une quantité de phosphore égale à $M_0 e^{-K_a t}$. La différence entre ce qui se trouve en réalité dans le plasma à l'instant t , à savoir P_t , et ce qui s'y trouverait théoriquement si l'absorption avait été instantanée, correspond à ce qui est resté dans l'intestin, M_t . Ainsi, M_t est simplement obtenu en faisant graphiquement la différence entre les deux courbes. Cette différence est représentée (fig. 2) par une fonction exponentielle (au moins durant les deux premières heures de l'absorption) dont la constante moyenne est $K_a = -1,45$ (les quatre valeurs individuelles étant 1,28 — 1,57 — 1,33 et 1,64). Bien entendu, ce résultat ne peut être valable que si l'on accepte l'hypothèse d'une même vitesse de sortie hors du plasma de l'élément injecté et de l'élément absorbé. Les courbes obtenues montrent qu'il en est ainsi au bout de 2 heures. Durant les premiers stades de l'absorption, il faut supposer que l'équilibre isotopique est très rapidement atteint entre toutes les formes de phosphore plasmatique, même si une partie du radioisotope administré est absorbée sous la forme d'une combinaison organique.

3. Vitesse d'absorption du phosphore

Connaissant la relation entre constante et période d'une fonction exponentielle ($T_{1/2} = \frac{0,693}{K}$) nous obtenons une période moyenne de 0,48 h. Ceci signifie qu'au bout de 30 mn la moitié du phosphore soluble qui doit être absorbé a été absorbé, ce qui est très proche des résultats obtenus pour le fer soluble par STEWART et GAMBINO (1961).

Les variations de M_t représentées sur la figure 2 sont parallèles aux variations de la vitesse de l'absorption puisque $\frac{dA_t}{dt} = K_a M_t$. La courbe de la figure 3 représente, en coordonnées cartésiennes, les variations de la vitesse de l'absorption de ^{32}P en pourcentage de la vitesse initiale $K_a M_0$, qui s'élève à 2,4 p. 100 de la dose absorbable par minute; la vitesse d'absorption décroît ensuite très rapidement et au bout de 3 h l'absorption est pratiquement terminée, alors que 30 à 40 p. 100 de la dose soluble administrée demeure encore durant environ 24 h dans le tube digestif (GUÉGUEN et RÉRAT, 1965). Il importe cependant de signaler que, du fait de l'existence de plusieurs compartiments du phosphore durant les six premières heures, notre raisonnement n'est rigoureux que durant les deux premières heures. D'autre part, la méthode graphique utilisée n'est sans doute pas assez sensible pour permettre de déceler des phases d'absorption de faible intensité qui pourraient exister ultérieurement.

Ces résultats concernant le phosphore sont très voisins de ceux obtenus sur l'Homme pour le calcium sous forme soluble (AVIOLI et al., 1965; CARRIGAI et GENNARY, 1965), qui apparaît dans le plasma 10 à 15 mn après l'ingestion, le maximum se situant également au bout d'1 heure environ. Au maximum de la courbe ces au-

teurs ont trouvé 1,5 à 2,5 p. 100 de la dose par litre de plasma, tandis que nous trouvons pour ^{32}P un maximum de 1 à 1,5 p. 100 de la dose par litre de plasma ; ceci ne correspond sans doute pas à des taux d'absorption très différents mais plutôt à une accréation osseuse plus intense chez les porcs en croissance que nous avons étudiés.

Le fait que l'absorption du phosphore commence rapidement et avec une vitesse très élevée indiquerait, ou bien l'existence d'une absorption très active dans l'estomac (ce qui semble peu probable compte tenu de travaux antérieurs), ou bien une ouverture immédiate du pylore permettant le passage d'une grande partie du repas et en particulier des éléments solubles. Il a été démontré sur le Rat (CRAMER, 1961) que l'aptitude de l'intestin à absorber le phosphore diminue du duodénum au côlon et ainsi, les premières fractions atteignant le début de l'intestin grêle sont très rapidement absorbées. Toutefois, compte tenu du ralentissement du transit digestif, 40 p. 100 de l'absorption effective se ferait dans l'iléum. La contribution

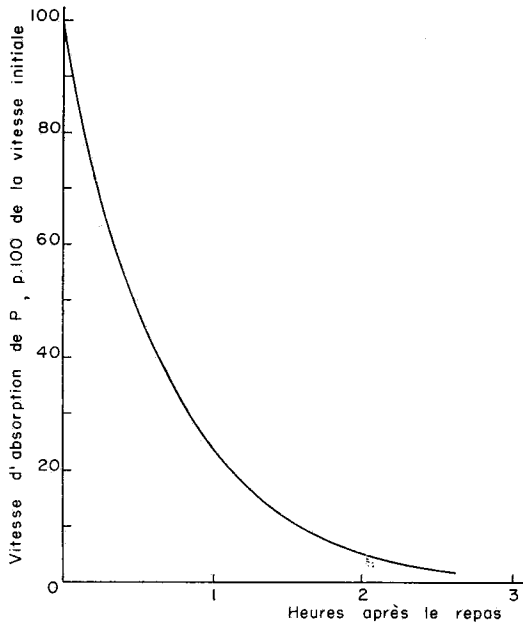


FIG. 3. — Variations de la vitesse de l'absorption intestinale de ^{32}P en pourcentage de la vitesse initiale

du côlon semble très faible (moins de 8 p. 100 selon CRAMER) et, en fait, au bout de 3 heures l'absorption du phosphore est pratiquement terminée.

L'allure exponentielle de la diminution de la quantité de phosphore disponible dans l'intestin permet de suggérer quelques hypothèses concernant les mécanismes de l'absorption du phosphore. Ainsi, on peut imaginer, pour la rigueur de notre raisonnement, que l'ensemble du phosphore soluble de l'intestin constitue un pool, peut être rapidement incorporé à la muqueuse intestinale (qui peut donc en être saturée) et que le passage de la muqueuse au plasma sanguin constitue l'étape limitante. La diminution brutale de la vitesse de l'absorption pourrait être due à la pré-

sence en quantité limitée d'un facteur nécessaire à l'absorption et qui disparaîtrait progressivement. Dans ces conditions, la vitesse du transit dans le tube digestif déterminerait la proportion absorbable du phosphore soluble ingéré (par le passage dans le gros intestin où l'absorption est faible), mais influerait peu sur la vitesse d'absorption.

Il est évident que ces résultats et ces hypothèses ne concernent que le phosphore soluble du repas et non pas la totalité du phosphore. Il est vraisemblable que la fraction phytique du phosphore des céréales est absorbée beaucoup plus lentement, une hydrolyse préalable étant nécessaire.

Reçu pour publication en novembre 1966.

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement le Pr. C.-L. COMAR de l'Université Cornell aux États-Unis, qui nous a orientés dans le choix du modèle utilisé.

SUMMARY

KINETICS OF INTESTINAL ABSORPTION OF PHOSPHORUS IN THE PIG

By the use of a biological model and a simple mathematical interpretation of variations in radioactivity in blood serum after giving P^{32} by mouth or by intravenous injection it has been possible to calculate the rate of intestinal absorption of phosphorus in the pig.

The experiment was conducted with 4 pigs of 30 to 40 kg liveweight, with catheters in the jugular vein. There were at least 2 tests on each pig, one after injection of P^{32} into one of the jugular veins and the other after the radioisotope had been given by mouth in the form of disodiumphosphate mixed in the feed.

Variations in plasma radioactivity after injection of the radioisotope are shown in figure 1.

After it had been given by mouth (fig. 2) maximum radioactivity per litre plasma was attained after one hour, and after 2 to 3 hours the decrease in plasma was parallel to the decrease seen after injection.

It is possible to construct a theoretical curve (fig. 2) of disappearance of radioactivity in plasma which would have been seen if absorption had been instantaneous.

The difference on the graph of these two curves (fig. 2) represents variations in the amount of available phosphorus not already absorbed. During the first 2 hours this difference is an exponential function of which the period is 30 minutes. Thus, half the soluble phosphorus which may be absorbed is absorbed during the first 30 minutes after feeding. The variations in rate of absorption are represented in figure 3 as percentages of the initial rate which rises to 2.4 p. 100 of the absorbable dose per min.

Absorption of the soluble phosphorus given is practically finished at the end of 3 hours, while 30 to 40 p. 100 of the dose still remains in the intestine for at least 24 hours.

These results are discussed and hypotheses are advanced concerning the mechanism of intestinal absorption of phosphorus.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AVIOLI L. V., McDONALD J. E., SINGER R. A., HENNEMAN P. H., 1965. A new oral isotopic test of calcium absorption. *J. clin. Invest.*, **44**, 128-139.
- CANIGGAI A., GENNARY C., 1965. L'assorbimento intestinale del radiocalcio (^{45}Ca - ^{47}Ca) nell'uomo adulto e nel vecchio in condizioni normali e patologiche. *G. Geront.*, **13**, 762-765.

- CRAMER C. F., 1959. *In vivo* measurement of radiophosphorus and radiostrontium absorption in rats. *Proc. Exp. Soc. Biol. Med.*, **100**, 364-367.
- CRAMER C. F., 1961. Progress and rate of absorption of radiophosphorus through the intestinal tract of rats. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, **39**, 499-503.
- GUÉGUEN L., RÉRAT A., 1965. Contribution à l'étude de l'absorption intestinale et du mode d'excrétion du phosphore chez le Porc. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **260**, 5 112-5 115.
- STEWART W. B., GAMBINO S. R., 1961. Kinetics of iron absorption in normal dogs. *Amer. J. Physiol.* **201**, 67-70.
-