

Effet hypocalcémiant de la thyrocalcitonine chez l'enfant normal et l'enfant hypothyroïdien

J.-C. JOB^[25], G. MILHAUD^[24] et A. ROSSIER^[25]

avec la collaboration de

J.-M. BOIGNÉ, J. LAMBERTZ et P. SIZONENKO

Hôpital Saint-Vincent de Paul, Paris, France

Extract

An intravenous injection of 100 units of thyrocalcitonin was given after an 18-hour fast to seven normal children and seven children with hypothyroidism. The effect on levels of calcium in blood was measured 1, 2, 4, 6 and 24 hours after injection. Among the normal children, the average decrease in levels of calcium in mg/l was 1 h, 7.70 ± 3.08 ; 2 h, 5.40 ± 2.82 ; 4 h, 2.30 ± 2.85 ; 6 h, 1.30 ± 2.24 ; 24 h, 1.40 ± 2.35 . In the hypothyroid children (5 with athyreosis and 2 with thyroid dysgenesis) the decrease was 1 h, 9.40 ± 2.52 ; 2 h, 10.50 ± 2.17 ; 4 h, 9.40 ± 2.29 ; 6 h, 8.10 ± 2.54 ; 24 h, 2.00 ± 3.22 . In comparison with the normal children, the hypocalcemia in the hypothyroid children was greater and more prolonged.

Speculation

The hypocalcemic effect of the thyrocalcitonin is more important for the child than for the adult. This fact is no doubt related to the mechanism of the hypocalcemic action of the thyrocalcitonin, which is the inhibition of the osseous catabolism. The release of thyrocalcitonin causes an imbalance in calcium metabolism, which results in a hypocalcemia more marked in the normal child than in the adult, and in the hypothyroid than in the normal child.

Introduction

L'existence d'un facteur hypocalcémiant thyroïdien ou thyrocalcitonine chez différents animaux [2, 4] et chez l'homme [15] conduit à reprendre l'étude des relations, partiellement connues, entre l'activité de la glande thyroïde et le métabolisme calcique.

Expérimentalement, la thyroxine ne corrige qu'en partie les anomalies du métabolisme calcique consécutives à la thyroïdectomie [13]. L'effet propre de chacune des deux fonctions endocriniennes de la thyroïde peut être étudié grâce à l'hypophysectomie, qui supprime la formation d'hormones iodées et conserve la production de thyrocalcitonine [14].

Il est intéressant de rechercher, chez les enfants athyréotiques ou n'ayant qu'une petite glande thy-

roïde dysgénétique et ectopique, si la réponse hypocalcémique à l'administration de thyrocalcitonine diffère de celle du sujet normal. Etant donné que l'injection de thyrocalcitonine provoque une hypocalcémie plus importante chez l'animal en croissance que chez l'animal adulte, il convenait d'autre part de comparer l'effet hypocalcémiant de la thyrocalcitonine chez l'enfant normal et l'adulte.

Sujets et techniques

Le groupe témoin comprend 7 enfants normaux, âgés de 3 mois à 2 ans (3 garçons et 4 filles) (tableau I). Le groupe hypothyroïdien comprend 5 cas d'athyréose (1 garçon et 4 filles âgés de 3 à 14 mois) et 2 cas de dys-

génésie thyroïdienne avec ectopie linguale (1 garçon et 1 fille âgés respectivement de 6 ans et de 4 mois) (tableau II). Enfin, un garçon de 2 ans présentant un trouble congénital de l'hormonogénèse thyroïdienne avec goitre mais sans hypothyroïdie a été étudié.

Le protocole expérimental comprend la détermination de la calcémie à jeun, le matin à 8 heures, puis l'injection intraveineuse de 100 unités MRC de thyro-

calcitonine de porc purifiée, en solution dans 0.25 ml de tampon acétate de pH 4.8. Les enfants reçoivent ensuite leur alimentation normale et la calcémie est à nouveau dosée aux temps 30 min, 1, 2, 4, 6 et 24 h dans le sang capillaire, avec un appareil Auto-Technicon, par la méthode de PRÉ et BOIGNÉ [20], donnant un écart-type $\sigma = 0.7$ mg/l (déterminé sur 105 dosages).

Table I. Normal children

Patient	Sex	Age	Height cm	Weight kg	Calcium levels in blood mg/l
T.D.	M	3 months	63	6.5	100
P.A.	F	4 months	59	5.8	92
P.B.	F	9 months	70	8.8	87
E.S.	M	10 months	71	9.2	101
M.L.	F	12 months	74	9.1	90
N.M.	F	14 months	78	10.3	100
M.M.	M	2 years	89	12.0	96

Average weight: 8,800 g

Table II. Hypothyroid children

Patients, sex and age	Height cm	Weight kg	Type of hypothyroidism	PBI ¹ $\mu\text{g } \%$	Bone density	Blood			Urine		
						Ca ² mg/l	P mg/l	Phospha- tase K.A. units %	Calcium mg/kg/24 h 3 deter- minations		
P.K., male 3 months	58	5.3	athyreosis	1.0	+	96, 98, 92	58	5.0	2.2	2.5	3.0
C.D., female, 5 months	56	6.3	athyreosis	0.5	+	97, 97	52	5.0	1.0	1.0	4.0
M.L.B., female, 8 months	59	5.9	athyreosis	0.5	+	100, 97	66	10.6	1.3		1.5
C.G., female, 9 months	55	5.1	athyreosis	1.0	+	114, 106	40	4.0	0.2	0.5	2.5
N.P., female, 14 months	73	10.6	athyreosis (on stopping treatment)	0.5	0	99, 103	42	7.4	1.0	1.2	3.8
L.V., female, 4 months	60	6.3	ectopic thyroid	2.0	0	97, 94	62	10.0	1.8	2.3	2.3
T.L., male, 6 years	103	18.0	ectopic thyroid	2.0	+	92, 94	44	3.0	5.0	5.0	3.0

Average weight: 8,300 g

¹ PBI: According to method of Barker

² Calcium levels determined on different days, after an 12-hour fast

Résultats

1. Calcémie a jeun

La moyenne des calcémies à jeun est rapportée dans le tableau III.

On constate que, dans l'athyréose, la calcémie est en moyenne plus élevée que chez les témoins normaux, mais que la différence n'est pas statistiquement significative.

2. Variations spontanées de la calcémie

La variation spontanée de la calcémie a été étudiée chez 10 enfants normaux, avec un prélèvement à jeun le matin à 8 heures, puis une alimentation normale et des prélèvements aux temps 1 h, 2 h et 4 h.

Les valeurs obtenues sont rapportées dans le tableau IV.

Il apparaît que la variation des calcémies observée de 8 à 12 h n'est pas significative.

3. Cinétique de l'hypocalcémie provoquée par la thyrocalcitonine

Les tableaux V et VI rapportent les résultats obtenus respectivement chez 7 enfants normaux et 7 enfants hypothyroïdiens (athyréose et ectopie).

La figure 1 rapporte les variations de la calcémie dans les deux groupes, exprimées en moyennes des différences par rapport au temps 0, avec les erreurs-type des différences.

Chez les enfants normaux, l'hypocalcémie est maximale et significative ($P < 0.05$) à 1 heure et s'atténue ensuite, si bien qu'elle n'est plus statistiquement significative à la 4^e heure.

Chez l'enfant athyréodien ou hypothyroïdien, la baisse de la calcémie est plus forte que chez l'enfant normal. Elle est maximale et hautement significative à la 2^e heure ($P < 0.01$) et reste hautement significative jusqu'à la 6^e heure ($P < 0.01$). A la 24^e heure, la calcémie est encore abaissée, bien que de façon non statistiquement significative.

Table III. Levels of calcium in blood after an 12-hour fast¹

		Calcium mg/l
Normal	7 cases	95.1 ± 2.1
Athyreosis	5 cases	99.0 ± 2.5
Ectopic thyroid	2 cases	94.0 ± 0.0

¹ Mean ± standard deviation of mean.

Fig. 1. Variations of the calcium level in blood as a function of time in normal and hypothyroid children after injection of thyrocalcitonin.

** $P < 0.01$. *** $P < 0.001$.

Table IV. Spontaneous variations in calcium levels in blood of 10 normal children¹

Patient	Calcium (mg/l)			
	Hours of fasting 8	9	10	12
L.G.	93	91	91	92
M.K.	89	87	91	91
B.G.	96	91	91	92
B.S.	81	79	81	82
A.D.	88	89	89	87
B.N.	99	102	103	101
E.M.	106	108	104	102
K.F.	106	107	110	108
E.C.	93	96	98	95
P.L.	85	86	87	88
Mean and standard	93.6	93.6	94.5	93.8
Deviation of mean	±2.5	±2.8	±2.7	±2.3

¹ These data were obtained from subjects different from those reported in tables I and V.

Table V. Normal children. Variation of serum levels of calcium after the administration of thyrocalcitonin

Sex and age	Calcium (mg/l)						
	Time 0	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h
M, 3 months	100	97	95	95	96	96	98
F, 4 months	92	83	89	92	94	93	95
F, 9 months	87	85	82	85	85	91	100
M, 10 months	101	91	81	83	96	92	96
F, 12 months	90	84	91	86	86	91	94
F, 14 months	100	97	92	95	97	98	100
M, 2 years	96	92	92	92	96	96	93

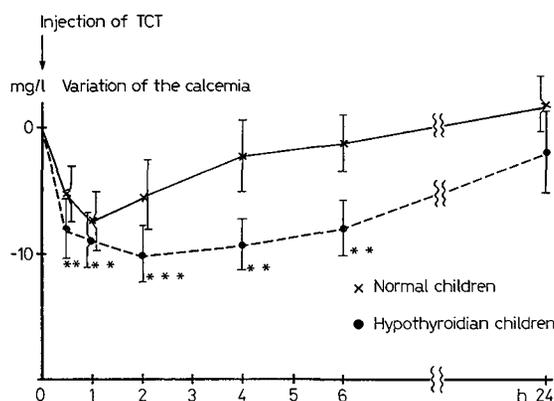


Fig. 1

Table VI. Hypothyroid children. Variation of serum levels of calcium after the administration of thyrocalcitonin

Case No., sex and age	Calcium (mg/l)						
	Time 0	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h
<i>Athyreosis</i>							
No. 1 male, 3 months	92	82	82	87	92	88	98
No. 2 female, 5 months	97	88	85	87	87	92	95
No. 3 female, 8 months	97	93	91	89	82	83	82
No. 4 female, 9 months	106	95	93	90	90	85	104
No. 5 female, 14 months	103	90	93	86	89	95	99
<i>Ectopic thyroid</i>							
No. 6 female, 4 months	94	87	86	88	87	93	94
No. 7 male, 6 years	94	91	87	82	90	90	97

Discussion

1. L'hypocalcémie consécutive à l'injection intraveineuse de thyrocalcitonine est plus importante chez l'enfant normal que chez l'adulte (tableau VII) et ne résulte pas d'une variation spontanée (tableau IV).

Cette différence pourrait résulter de la différence des doses injectées: 160 U pour les adultes, 100 U pour des enfants dont le poids variait de 4.8 à 12 kg. Mais cette hypothèse est peu vraisemblable car il faut remarquer qu'avec 160 U l'hypocalcémie observée chez les adultes est maximale et ne varie pas si l'on augmente la dose de thyrocalcitonine.

On sait que l'hypocalcémie provoquée par la thyrocalcitonine résulte d'une inhibition du catabolisme osseux [8, 12, 16, 22]. L'intensité de l'hypocalcémie est reliée à la valeur du catabolisme osseux, qui est plus grande chez l'enfant que chez l'adulte. La suppression du catabolisme osseux élevé de l'enfant entraîne un déséquilibre plus important du métabolisme calcique et une diminution de la masse des compartiments du fonds commun calcique, qui se manifeste particulièrement dans le compartiment sanguin [16].

2. Chez les enfants hypothyroïdiens, l'abaissement de la calcémie est plus important et plus prolongé que chez les enfants normaux: de la 2^e à la 6^e heure, la différence entre les deux groupes est hautement significative (fig. 1) bien que le poids moyen soit peu différent (tableaux I et II).

Dans le groupe des hypothyroïdiens, l'hypocalcémie dure plus longtemps chez les enfants dépourvus de glande thyroïde (tableau VI, nos 1 à 5) que chez ceux qui possèdent une petite glande ectopique (tableau VI, No 6 et 7).

Par ailleurs, chez un enfant de 2 ans atteint d'un trouble congénital de l'hormonogénèse thyroïdienne, avec goitre mais sans hypothyroïdie franche, la cinétique de l'hypocalcémie consécutive à l'injection de 100 U de thyrocalcitonine s'est montrée semblable à celle des enfants normaux: baisse de 8 mg/l en 1 heure, suivie d'une remontée à la valeur initiale à la 4^e heure.

Sur le plan de la pathologie générale, la question se pose de relier les anomalies du métabolisme calcique observées dans l'hypothyroïdie au défaut de production des hormones thyroïdiennes: thyroxine et triiodothyronine d'une part, thyrocalcitonine d'autre part.

Expérimentalement, l'insuffisance thyroïdienne détermine chez le rat des modifications de la calcémie et du bilan calcique, de sens variable selon les conditions de l'expérience [10, 11, 13, 21]. Il reste à établir la part qui revient au défaut de thyroxine et de thyrocalcitonine. On sait que la thyroxine ne modifie pas la calcémie mais potentialise l'hypocalcémie consécutive à l'administration de thyrocalcitonine [19]. D'autre part, la thyroxine accélère le retour à la normale d'une hypercalcémie provoquée par l'injection d'une surcharge de calcium chez le rat [3].

Chez l'enfant hypothyroïdien, la calcémie est parfois élevée, le bilan calcique est généralement positif en excès et il existe souvent une surcharge calcique du squelette [5, 6, 6^{bis}, 9, 21]. De fait, cinq des sept enfants étudiés ici ont une densification osseuse (tableau II). Que l'insuffisance thyroïdienne résulte d'une athyréose ou d'une dysgénésie avec petite glande ectopique, le défaut de développement de la glande entraîne probablement un défaut de production de thyrocalcitonine en même temps que de thyroxine et de triiodothyronine. Le trouble principal, qui réside dans un excès de positivité du bilan calcique et une diminution

Table VII. Hypocalcemic effect of thyrocalcitonin in children and in normal adults¹

Time after injection	Calcium (mg/l)		
	30 min	1 h	2 h
Adult: 4 cases ²	2.7±0.62	4.0±1.02	1.6±1.27
Child: 7 cases	5.3±3.08	7.7±3.08	5.4±2.80

¹ Values are recorded as mean ± standard deviation of mean.

² Reference 15.

de l'accrétion osseuse, paraît dépendre surtout du défaut de thyroxine [6^{bis}]. Mais il est peu probable que l'augmentation de densité du squelette puisse résulter du défaut de production de thyrocalcitonine, puisque précisément cette hormone inhibe le catabolisme osseux [12, 16].

L'étude du métabolisme calcique chez les enfants hypothyroïdiens traités soit par la thyroxine, soit par la thyrocalcitonine, pourra permettre de distinguer les effets propres à chaque hormone. Actuellement, il paraît difficile de comprendre pourquoi l'effet hypocalcémiant de la thyrocalcitonine est plus important chez l'enfant hypothyroïdien que chez l'enfant normal. Cependant, deux remarques peuvent être faites à cet égard.

On peut admettre que les enfants dépourvus de thyrocalcitonine par suite d'une athyréose ou d'une dysgénésie thyroïdienne sont, de ce fait même, plus sensibles à l'action de cette hormone. C'est, en effet, une règle générale en endocrinologie expérimentale qu'après suppression d'une glande endocrine, la réponse à l'hormone qu'elle produit est plus importante que chez l'animal intact.

On peut remarquer la similitude qui existe entre l'effet hypocalcémiant de la thyrocalcitonine chez les enfants hypothyroïdiens étudiés ici et chez deux enfants atteints d'hypercalcémie par hypersensibilité à la vitamine D, ou syndrome de LIGHTWOOD [7, 18]. Dans les deux cas, l'amplitude et la durée de la réponse hypocalcémique sont plus importantes que chez les enfants normaux. Or les enfants hypothyroïdiens peuvent avoir un taux élevé de vitamine D dans le plasma [6, 23]. Mais l'activité vitaminique D du plasma [1], mesurée chez quatre des enfants hypothyroïdiens étudiés ici, n'est élevée que dans un cas, normale dans un autre, nulle dans les deux derniers (tableau VIII)¹. Cette variabilité ne s'accorde pas avec l'hypothèse selon laquelle l'hypocalcémie provoquée par la thyrocalcitonine révélerait indirectement une hypervitaminose D chez les enfants hypothyroïdiens.

¹ Nous remercions Mlle le Dr I. ANTENER, qui a effectué les mesures d'activité vitaminique D.

Table VIII. Levels of the vitamin D activity of plasma in 4 cases of hypothyroidism

	Units/100 ml plasma
Case No. 2	982
Case No. 3	0
Case No. 4	125
Case No. 6	0
Normal values	80 to 200

En conclusion, l'hypothyroïdie s'accompagne chez l'enfant d'une hypersensibilité à la thyrocalcitonine qui se traduit par un effet hypocalcémiant particulièrement intense et prolongé. Cette constatation s'accorde avec le rôle attribué à la thyrocalcitonine dans la régulation de l'homéostasie calcémique. Mais il est difficile de préciser comment s'exerce cet effet chez des sujets dépourvus de sécrétions thyroïdiennes. Expérimentalement, chez le rat thyroparathyroïdectomisé, l'administration de thyroxine associée à l'injection de thyrocalcitonine accroît l'effet hypocalcémiant de cette dernière [19]. L'étude des effets de la thyrocalcitonine chez les enfants athyréidiens traités par la thyroxine devra faire l'objet d'un travail ultérieur.

Références et notes

1. ANTENER, I.: Quantitative biologische Bestimmung von Vitamin D in der Ratte mit Hilfe von Calcium 45. 4^e Congrès International de Biochimie, Vienne 1958.
2. BAGHDIAZ, A.; FOSTER, G.V.; EDWARDS, A.; KUMAR, M.A.; SLACK, E.; SOLIMAN, H.A. and MAC INTYRE, I.: Extraction and purification of calcitonin. *Nature Lond.* 203: 1027 (1964).
3. GITTES, R.F. and IRVIN, G.L.: Roles of thyroxine and thyrocalcitonin in the response to hypercalcemia in rats. *Endocrinology* 79: 1033 (1966).
4. HIRSCH, P.F.; VOELKEL, E.F. and MUNSON, P.L.: Thyrocalcitonin: hypocalcemic-hypophosphatemic principle of the thyroid gland. *Science* 146: 412 (1964).
5. JEUNE, M. et MULLER, J. M.: L'ostéopetrose myxœdémateuse. Hyperdensification généralisée du squelette au cours du myxœdème congénital. *Pédiatrie* 14: 43 (1959).
6. JOB, J. C.; RIBIERRE, M. et BADOUAL, J.: Hypercalcémie, hypercalciurie et diminution du pouvoir concentrateur du rein au cours du traitement de l'hypothyroïdie congénitale. *Arch. franç. Pédiat.* 20: 1033 (1963).
- 6^{bis}. JOB, J. C.; MILHAUD, G.; ANTENER, I. et ROSSIER, A.: Les anomalies du métabolisme calcique chez les enfants hypothyroïdiens. *Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.)* 43 (1967) sous presse.
7. JOB, J. C.; MILHAUD, G.; GORCE, F.; BOIGNÉ, J. M. et ROSSIER, A.: Hypercalcémie bénigne (type Lightwood) chez des jumeaux. Effets de la thyrocalcitonine. *Arch. franç. Pédiat.* 23: 643 (1966).
8. JOHNSTON, C. C. and DEISS, W.P., Jr.: An inhibitory effect of thyrocalcitonin on calcium release *in vivo* and on bone metabolism *in vitro*. *Endocrinology* 78: 1139 (1966).
9. LANG, K.: Untersuchungen zum Calcium-Stoff-

- wechsel bei der Hypothyreose im Kindesalter. *M Schr. Kinderheilk.* 108: 395 (1960).
10. LOWE, C.E.; BIRD, E.D. and THOMAS, W.C.: Hypercalcemia in myxedema. *J. clin. Endocr.* 22: 261 (1962).
 11. MATHIEU, H.; HABIB, R.; CUISINIER, P.; MULLER, P. et ROYER, P.: Néphrocalcinose du rat éthyroïdé à la naissance par l'iode 131. *Rev. franç. Etud. clin. biol.* 6: 657 (1961).
 12. MARTIN, T.J.; ROBINSON, C.J. and MACINTYRE, I.: The mode of action of thyrocalcitonin. *Lancet* i: 900 (1966).
 13. MILHAUD, G.: The effects of the thyroid gland on bone metabolism. *Proc. 2nd int. Congr. of Endocrinology*, London, August 1964, p. 912.
 14. MILHAUD, G. et MOUKHTAR, M.S.: Hypophysectomie et thyrocalcitonine. *C. R. Acad. Sci. Paris* 260: 3179 (1965).
 15. MILHAUD, G.; MOUKHTAR, M.S.; BOURICHON, J. et PERAULT, A.M.: Existence et activité de la thyrocalcitonine chez l'homme. *C. R. Acad. Sci. Paris* 261: 4513 (1965).
 16. MILHAUD, G.; PERAULT, A.M. et MOUKHTAR, M.S.: Etude du mécanisme de l'action hypocalcémisante de la thyrocalcitonine. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 261: 813 (1965).
 17. MILHAUD, G.; MOUKHTAR, M.S.; CHERIAN, G. et PERAULT, A.M.: Effet de l'administration de thyrocalcitonine sur les principaux paramètres du métabolisme du calcium du rat normal et du rat thyroparathyroïdectomisé. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 262: 511 (1966).
 18. MILHAUD, G. and JOB, J.C.: Thyrocalcitonin: Effect on idiopathic hypercalcemia. *Science* 154: 794 (1966).
 19. MILHAUD, G.; LI TSIEN-MING et MOUKHTAR, M.S.: Synergie et antagonisme de la thyroxine, de la parathormone et de la thyrocalcitonine sur la calcémie et la phosphatémie. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 264: 846 (1967).
 20. PRÉ, J. et BOIGNÉ, J.M.: Ultramicrodétermination complexométrique du calcium sérique et urinaire. *Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol.* 12: 347 (1964).
 21. ROYER, P. et MATHIEU, H.: Métabolisme du calcium dans l'insuffisance thyroïdienne humaine et expérimentale. *Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol.* 10: 1035 (1962).
 22. WASE, A.W.; PETERSON, A.; RICKES, E. and SOLEWSKI, J.: Some effects of thyrocalcitonin on the calcium metabolism of the rat. *Endocrinology* 79: 687 (1966).
 23. WILKINS, L.: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, ed. 3, p. 488 (Thomas, Springfield, Ill. 1966).
 24. MILHAUD, GERARD: Laboratoire des Isotopes, Institut Pasteur, Rue du Docteur Roux, Paris 15^e (France).
 25. JOB, JEAN-CLAUDE, M.D., Service du Professeur A. Rossier, Hôpital Saint-Vincent de Paul, 74, Av. Denfert-Rochereau, Paris 14^e (France).