

EFFET D'UN RÉGIME PAUVRE EN MAGNÉSIUM SUR LA TOXICITÉ DE L'HISTAMINE CHEZ LE RAT (*)

M. J. H. GEELEN et M. J. Van LOGTEN (**)

RÉSUMÉ

L'activité létale de l'histamine a été étudiée dans deux groupes de jeunes rats recevant des régimes dont le taux de magnésium était dans l'un abaissé, dans l'autre normal. Les taux de magnésium plasmatique des deux groupes au huitième jour étaient de 0,39 mg/100 ml chez les rats soumis à un régime pauvre en magnésium et 2,11 mg/100 ml chez les rats soumis à un régime normal. Les doses léthales 50 (et les limites de confiance à 95 p. cent) avec l'histamine administrée par voie veineuse étaient respectivement de 412 (349-486) et de 530 (449-625) mg d'histamine-base par kg de poids corporel ($p < 0,05$). Ces données indiquent qu'une réduction du magnésium total de l'organisme augmente les effets toxiques de l'histamine dans cette espèce.

MOTS CLES MEDLINE : Magnésium * déficience - Histamine * toxicité - Dose létale 50.

SUMMARY

Effect of low magnesium intake on histamine toxicity in rats. — The lethality of histamine was studied in two groups of young rats fed diets low and normal in magnesium content. The plasma magnesium levels of the two groups on the eight day were 0.39 mg/100 ml for the rats on the low magnesium diet and 2.11 mg/100 ml for the group on the normal diet. The LD₅₀'s (and the 95 per cent confidence limits) for both groups for histamine administered intravenously were 412 (349-486) and 530 (449-625) mg histamine computed as free base/kg body weight, respectively ($p < 0.05$). The data indicate that a reduction in total body magnesium enhances the toxic effects of histamine in this species.

INDEX TERMS : Magnesium * deficiency - Histamine * toxicity Lethal dose 50.

En étudiant certains aspects du métabolisme de l'histamine dans la tétanie des pâturages, maladie du bétail, nous avons constaté que l'hypomagnésémie accroît les effets toxiques de l'histamine [3].

HAURY [5] a montré que sur 26 asthmatiques en état de crise aiguë, 13 avaient une magnésémie basse.

Une relation entre le taux de magnésium sérique et la sensibilité à l'histamine est aussi démontrée par le fait que l'hypermagnésémie peut prévenir le choc anaphylactique et que des malades souffrant d'asthme sévère ont bénéficié d'une amélioration immédiate par l'injection intraveineuse et intramusculaire de sulfate de magnésium [5]. En outre il a

été montré que le magnésium avait une certaine activité anti-histaminique [4]. Récemment il a été suggéré qu'une carence en magnésium pourrait provoquer la mort subite et imprévue du nourrisson par l'intermédiaire d'une libération d'histamine provoquant un choc histaminique [1].

On sait aussi que d'autres cations indispensables à la vie animale peuvent influencer la sensibilité à l'histamine. McMILLAN [9] a étudié la létalité, par l'histamine, de souris soumises à des régimes comportant des taux variables de potassium. Ses données indiquent qu'une réduction du potassium total de l'organisme exerce une action protectrice contre la

(*) Texte présenté au Deuxième Colloque français sur le magnésium, Paris, 7 décembre 1974.

(**) Laboratoire de biochimie vétérinaire, Université d'Etat, UTRECHT, et Institut National de Santé publique, BILTHOVEN (Pays-Bas).

Traduction par la Rédaction du texte anglais original.

GEELEN M. J. H., VAN LOGTEN M. J. — Effet d'un régime pauvre en magnésium sur la toxicité de l'histamine chez le rat. *Rev. franç. Allergol.*, 1975, 15 (n° 3), 155-157.

mort par l'histamine. Des expériences comparables concernant le calcium ont été faites par VALETTE et CALDERON [16]. Ils ont vérifié que chez les rats, la déficience en calcium augmente la toxicité de l'histamine. Ces constatations sont conformes aux résultats de PRESTON (*) qui démontra que l'iléon isolé de cobaye devient plus sensible à l'histamine lorsque décroissent les concentrations de magnésium et de calcium et augmentent les concentrations de potassium dans le liquide de perfusion.

A la lumière de ce qui précède, il nous a paru important de déterminer si l'induction d'une hypomagnésémie modifierait la mortalité par l'histamine chez le rat.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Des rats mâles de souche Wistar (SPF) de 5 à 6 semaines pesant 80 à 100 grammes reçurent des régimes semi-synthétiques (**) et de l'eau distillée *ad libitum*. Ces régimes étaient l'un normal en substances minérales, l'autre déficient en magnésium. Le contenu en magnésium de ces deux régimes déterminé par la méthode de l'absorption atomique de HENDRIKS et coll. [6] était respectivement de 556 ppm et de 36 ppm. Selon le Comité de la Nutrition Animale [2], le premier régime peut être considéré comme satisfaisant en ce qui concerne le taux de magnésium.

Après une semaine de régime semi-synthétique avec un taux normal de magnésium, commença la phase expérimentale. Les rats furent répartis au hasard en deux groupes égaux et soumis à des régimes respectivement normaux et pauvres en magnésium.

Chez les animaux carencés en magnésium apparut une hyperémie des oreilles. Cette hyperémie atteint un maximum dans des délais variables selon les animaux puis disparaît après quelques jours. TUFTS et GREENBERG [15] ont rapporté que la concentration du magnésium plasmatique est à son niveau le plus bas pendant cette phase du syndrome de déficience en magnésium. Par conséquent l'index d'hyperémie apprécié selon la méthode de KASHIWA et HUNGERFORD [7] fut quotidiennement déterminé pour les oreilles de chacun des rats du groupe carencé.

La DL 50 pour l'histamine fut déterminée dans les deux groupes au moment où l'hyperémie moyenne du groupe carencé apparut maximale. De l'histamine fut injectée dans la veine caudale jusqu'à la dose de 0,5 ml. L'effet exigé fut la mort de l'animal en deux minutes. Pour l'analyse statistique des résultats on utilisa la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON [8].

Des échantillons de sang pour la détermination du magnésium [6] furent obtenus par ponction du plexus oculaire et mélangés.

RÉSULTATS

VITESSE DE CROISSANCE

La figure 1 fait apparaître des courbes de croissance des deux groupes en expérience. La croissance du groupe témoin et du groupe carencé en magnésium ne diffère guère durant les huit premiers jours de la phase expérimentale. Cependant, au moment

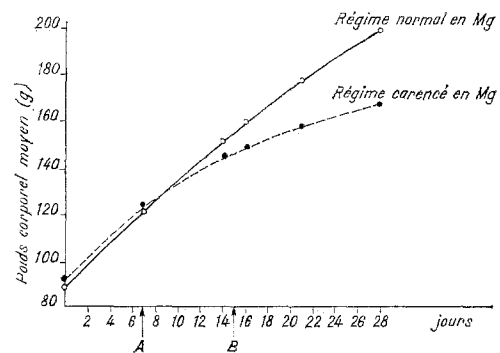


FIG. 1. — Effet des variations du magnésium apporté par le régime sur la vitesse de croissance.
A) Début de la phase expérimentale.
B) Détermination de la DL 50 dans les deux groupes.

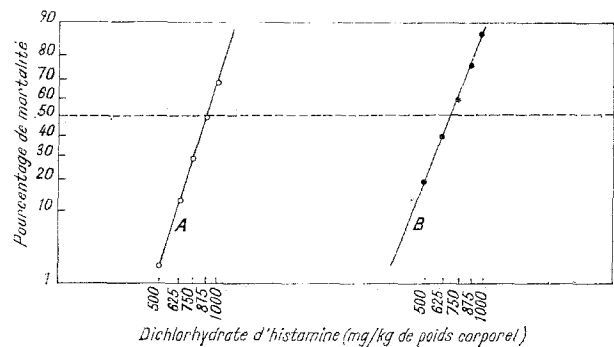


FIG. 2. — Courbes des doses léthales pour les rats soumis aux deux différents régimes et recevant de l'histamine intraveineuse.

Les chiffres entre parenthèses correspondent à des mg de dichlorhydrate d'histamine par kg de poids corporel.

- A) Régime normal en Mg :
DL 50 : 875 (741,5 - 1 032,5)
fDL 50 : 1,18
S : 1,35
fs : 1,27
- B) Régime déficient en Mg :
DL 50 : 680 (576,3 - 802,4)
fDL 50 : 1,18
S : 1,39
fs : 1,27

(*) Communication personnelle.

(**) Trouw and Compagny, Putten (Pays-Bas).

où fut déterminée la DL 50 pour l'histamine, le poids moyen des rats carencés fut légèrement mais significativement plus faible ($p < 0,05$). On détermina la courbe de croissance au-delà de 15 jours chez les rats survivants.

MESURE DE L'HYPERÉMIE DES OREILLES

Au huitième jour de la phase expérimentale, l'hyperémie moyenne des oreilles du groupe soumis au régime carencé atteignit son maximum : 47 p. cent des animaux de ce groupe furent, à ce moment, notés 4 + ; 11 p. cent : 3 + ; 19 p. cent : 2 + ; 5 p. cent : 1 + ; 18 p. cent furent considérés comme ayant des oreilles normales.

TAUX DU MAGNÉSIUM PLASMATIQUE

Au huitième jour de la phase expérimentale, le taux de magnésium plasmatique était pour les deux groupes de : 0,39 mg p. cent pour le groupe carencé et de 2,11 mg p. cent pour le groupe soumis au régime normal.

TOXICITÉ HISTAMINIQUE

La figure 2 montre les courbes des doses léthales au huitième jour de la phase expérimentale. Les DL 50 (et les limites de confiance à 95 p. cent) pour le groupe soumis un régime normal et pour le groupe carencé en magnésium furent respectivement de 875 (741-1032) et 680 (576-802) mg de dichlorhydrate d'histamine par kg de poids corporel ($p < 0,05$), soit 530 et 412 mg d'histamine base libre.

DISCUSSION

Les résultats de cette investigation confirment l'opinion qu'une déficience en magnésium augmente les effets toxiques de l'histamine, au moins chez le rat.

Ce changement de sensibilité pourrait être le résultat d'une perturbation, par la déficience en magnésium, du système d'inactivation de l'histamine. En raison de sa puissante activité biologique, l'histamine une fois formée ou libérée de ses repaires, doit être inactivée après avoir rempli sa mission physiologique.

Il y a deux façons pour un organisme de se libérer de cette substance très toxique. Une première forme d'inactivation est le catabolisme [14] ; aucun argument ne permet de penser que la déficience en magnésium modifie le catabolisme de l'histamine. La seconde façon est l'histaminopexie, processus dans lequel l'histamine est fixée soit par les protéines du sérum, soit par les tissus [11, 13].

In vitro le magnésium est indispensable pour mettre en évidence le pouvoir histaminopexique du sérum. *In vivo* l'absence d'histaminopexie du sérum, évoquée dans certaines conditions expérimentales peut être restaurée par l'injection de magnésium [10]. L'augmentation constatée des effets toxiques de l'histamine chez les animaux soumis à un régime déficient en magnésium peut être le résultat d'un abaissement de l'histaminopexie du sérum ou des tissus, ou des deux, diminuant de ce fait l'aptitude de ces animaux à inactiver l'histamine. Cependant on ne peut rejeter une autre possibilité, à savoir que l'augmentation de toxicité dans le groupe carencé soit due en partie à une augmentation générale, non spécifique de la sensibilité provoquée par la légère chute du poids corporel des animaux.

REFERENCES

1. CADDELL J.L. — *Lancet*, 1972, 2, 258.
2. COMMITTEE OF ANIMAL NUTRITION (1962). *Nutrient requirements of domestic animals* (N° 10). National Academy of Sciences U.S.A., National Research Council, Publication 990 (Third printing), 1966.
3. GEELLEN M.J.H., VAN RHEENEN D.L., HENDRIKS H.J., SEEKLES L. — *T. Diergeneesk.*, 1966, 91, 1577.
4. HAURY V.G. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1938, 64, 58.
5. HAURY V.G. — *J. Lab. clin. Med.*, 1940, 26, 340.
6. HENDRIKS H.J., KLAZINGA W., NOBELS H.K. — *T. Diergeneesk.*, 1965, 90, 1653.
7. KASHIWA H.K., HUNGERFORD G.F. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1958, 99, 441.
8. LITCHFIELD J.T. Jr., WILCOXON F. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1949, 96, 99.
9. McMILLAN W.H. — *Amer. J. Physiol.*, 1957, 191, 583.
10. MORDELET-DAMBRINE M., PARROT J.L. — *J. Physiol. (Paris)*, 1966, 58, 303.
11. PARROT J.L., MORDELET-DAMBRINE M. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1961, 130, 425.
12. PARROT J.L., MORDELET-DAMBRINE M. — *J. Physiol. (Paris)*, 1961, 53, 439.
13. PARROT J.L., LABORDE C. — *Excerpta med. (Amst.)*, Sect. II, 1961, 42, 7.
14. SCHAYER R.W. — In : M. ROCHA e SILVA. — *Handb. exp. Pharmacol.*, p. 672. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1966.
15. TUFTS E.V., GREENBERG D.M. — *J. biol. Chem.*, 1937, 122, 693.
16. VALLETTE G., CALDERON C.E. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1956, 248, 1228.