

ÉTUDE DE LA CARENCE EXPÉRIMENTALE EN MAGNÉSIUM CHEZ LE VEAU

I. — OBSERVATIONS CLINIQUES, BIOCHIMIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES

P. LARVOR, Anik GIRARD, M. BROCHART, A. PARODI et J. SEVESTRE.

avec la collaboration technique de P. CHAGNAUD, Nicole BERTHELOT et C. ROTH

Laboratoire de Nutrition minérale, (I. N. R. A.)

Laboratoire d'Histologie et Anatomie pathologiques,

Laboratoire de Recherches de la Chaire de Pathologie chirurgicale, (I.N.R.A.)

École nationale vétérinaire, Alfort (Seine)

SOMMAIRE

L'expérimentation a porté sur huit veaux de race *Frisonne*, quatre d'entre eux étant carencés en magnésium et quatre autres servant de témoins. La croissance des carencés a été environ 40 p. 100 de celle des témoins. Les symptômes cliniques observés ont été très voisins de ceux décrits classiquement, et sont rapportés en détail.

L'analyse du plasma sanguin a montré une baisse importante du magnésium, accompagnée d'une baisse du calcium, du phosphore minéral et de la phosphatase alcaline. La diminution de celle-ci n'est pas due à l'inactivation par manque de magnésium, mais à une diminution de la production d'enzyme.

Le sodium, le potassium et les protéines plasmatiques sont restés inchangés. La formule leucocytaire était peu modifiée, mais le nombre de globules rouges était nettement diminué chez les carencés.

L'électrocardiogramme subissait des modifications légères, contrastant avec l'intensité des symptômes musculaires.

Les lésions macroscopiques et microscopiques sont décrites, ainsi que les modifications de la composition minérale de quelques tissus (os, muscle et poil). On constate une hyperplasie et une congestion importante des glandes parathyroïdes, une diminution du magnésium des tissus, accompagnée d'une élévation du rapport Ca/P de l'os. Ces résultats sont comparés aux données de la bibliographie, et discutés.

INTRODUCTION

L'étude de la carence expérimentale en magnésium a donné lieu à de très nombreux travaux depuis que J. LEROY a démontré en 1926 le caractère indispensable de cet élément pour les mammifères. Les problèmes posés par l'interprétation des

résultats de cette carence sont cependant loin d'être tous résolus, et on peut citer entre autres points obscurs la question de son influence sur le métabolisme du calcium et celle de son interaction avec le métabolisme de l'iode. C'est en vue de contribuer à éclaircir ces deux points particuliers que la présente étude a été entreprise.

L'exposé des résultats sera divisé en quatre parties :

- I. — Observations cliniques, biochimiques et anatomopathologiques.
- II. — Interférence entre la carence en magnésium et le métabolisme du calcium.
- III. — Interférence entre la carence en magnésium et le métabolisme de l'iode.
- IV. — Mise en évidence de phénomènes hémolytiques dans la carence en magnésium.

L'article qui suit constitue la première partie de cet exposé.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Alimentation

On a utilisé un lait semi-synthétique à faible teneur en magnésium, dont la composition est donnée par le tableau 1. Tous les ingrédients, sauf la graisse, étaient mélangés et ensachés sous forme pulvérulente. La poudre était diluée dans de l'eau ordinaire chaude au moyen d'un agitateur à hélice, puis on incorporait la matière grasse qui était émulsionnée au moyen d'un homogénéisateur (modèle A.L.M.6 des Établissements Auguste et des Moutis). Le lait était préparé et distribué deux fois par jour et donné tel quel aux veaux carencés ; on y incorporait par litre de lait 1,750 g de $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$, sous forme de solution concentrée avant de le distribuer aux veaux témoins. Tous les sels minéraux utilisés étaient de la qualité « pour analyses ». La teneur finale en magnésium était en moyenne de 20 mg par litre pour le lait carencé et 190 mg pour le lait témoin. c'est-à-dire, pour ce dernier, plus qu'un lait normal (environ 120 mg), BLAXTER *et al.* (1954) ayant montré que 190 mg par litre sont nécessaires pour le maintien d'une magnésémie normale chez le veau de lait.

Par rapport aux laits semi-synthétiques préconisés jusqu'à présent, la principale originalité de ce produit est l'utilisation d'une source de protéines à haute valeur biologique (Hyperprotidine Guigoz N.D.) obtenue par extraction des protéines totales du lait au moyen d'un procédé spécial.

Contrairement aux laits semi synthétiques habituels, à base de caséine, ce produit est susceptible de coaguler dans des conditions analogues à celles d'un lait naturel, ce qui paraît devoir favoriser le bon fonctionnement du tractus digestif du veau.

Animaux

Huit veaux de race *Frisonne Pie Noire*, mâles non castrés, de 10 à 15 jours, et pesant initialement 40 à 50 kg furent appariés sur la base d'un poids initial aussi voisin que possible, et répartis au hasard entre deux groupes expérimentaux. L'un des groupes reçut le lait carencé en Mg à raison de 12 p. 100 du poids corporel des veaux, et l'autre groupe la même quantité du même lait complété avec $MgSO_4$. Les veaux étaient muselés et élevés par groupes de quatre dans deux grands box contigus, sur une litière de paille. L'observation des animaux et les résultats des autopsies permettent de conclure que l'ingestion de paille fut très restreinte et pratiquement négligeable. Les témoins seront désignés par le symbole D (1 à 4) et les carencés par le symbole G (1 à 4). Les animaux ont fait l'objet d'une surveillance attentive. Ils étaient pesés chaque semaine.

Méthodes chimiques

Les prélèvements de sang hépariné étaient hebdomadaires. Dans chaque échantillon de plasma on a dosé le calcium, le sodium et le potassium par photométrie de flamme (appareil Eppendorf), le magnésium par la modification de LEWIS de la méthode au jaune de titane (1960). On dosait également le phosphore minéral du sang total par la méthode de MISSON au phosphovanadomolybdate d'ammonium, et la phosphatase alcaline du plasma par la méthode de BODANSKY (ROCHE et NGUYEN VAN THOAI, *in* LOISELEUR, 1947) ; la phosphatase alcaline était dosée une seconde fois après addition de 10 μg de magnésium pour 0,4 ml de plasma, de façon à voir si la baisse du magnésium plasmatique était susceptible d'inhiber partiellement l'activité de la phosphatase.

Les protéines du plasma sanguin ont été soumises à l'électrophorèse sur gélose selon la technique décrite par GRABAR (GRABAR et BURFIN, 1960).

Les os et les muscles furent séchés, broyés, dégraissés à l'éther de pétrole et minéralisés à 550°C. Leurs minéraux ont été dosés par les mêmes méthodes que précédemment, sauf pour le magnésium (phosphate ammoniaco-magnésien).

Les techniques de prélèvement et de dosage des poils ont été décrites antérieurement (BROCHART, 1957).

Les autres méthodes utilisées (exploration du métabolisme calcique au moyen de ^{45}Ca , dosage de l'iode protéé lié) seront décrites respectivement dans les parties II et III de cet exposé.

TABLEAU I

Composition du lait semi-synthétique, pour un litre

Hyperprotidine N.D. (Guigoz S.A.).....	40 g
Lactose Codex	60 g
Graisse (Point de fusion 39,3°C)	20 g
composée de : suif 1 ^{er} jus : 40 p. 100	
graisse d'os : 55 p. 100	
huile de soja : 5 p. 100	
NaCl	1,450 g
CaCl ₂	1,400 g
PO ₄ HK ₂	3,400 g
MnSO ₄ , 4H ₂ O	0,1 mg
Lactate de fer	2,0 mg
CuSO ₄ , 5H ₂ O	0,5 mg
ZnSO ₄ , 7H ₂ O	10,0 mg
KI	0,2 mg
NaF	0,4 mg
CoCl ₂ , 6H ₂ O	0,1 mg
Na ₂ MoO ₄ , 2H ₂ O	0,05 mg
MgSO ₄ , 7H ₂ O (<i>dans le mélange supplémenté</i>)	1,750 g
Vitamine A	400 UI
Vitamine D ₃	100 UI
Vitamine E	10 mg
Vitamine B ₁	0,5 mg
Vitamine B ₂	1,75 mg
Vitamine PP	6,0 mg
Vitamine K ₃	0,5 mg
Vitamine B ₆	0,5 mg
Vitamine C	10,0 mg
Vitamine B ₁₂	0,01 mg
Pantothénate de calcium	3,75 mg
Acide folique	0,16 mg
Acide paraaminobenzoïque	2,0 mg
Mésoinositol	50 mg
Chlorure de choline	150 mg
Furazolidone (Furoxone N.D.)	15 mg
Eau	q.s.p. 1 litre

Histologie

Les prélèvements histologiques ont été fixés dans le formol à 10 p. 100 et colorés à l'hématéine-éosine.

Électrocardiographie et radiologie

Les électrocardiogrammes (ECG) ont été relevés par télémesure, l'appareil d'émission (Physiotel Dallon, U.S.A.), retransmettant l'électrocardiogramme à un appareil de réception (Telco, Paris). L'enregistrement a été fait, soit au moyen d'un enregistreur à plume, soit par photographie d'un écran cathodique. On a utilisé la dérivation : angle supéropostérieur de scapulum, pointe de

l'épaule (du côté droit). Par sa nature, la télémessure utilisée ne permet pas d'affirmer la polarité et la valeur réelle des tensions relevées. Par définition, l'onde P a été considérée comme positive et détermine l'orientation de l'axe Y des électrocardiogrammes.

Pour chaque animal on a radiographié *post mortem* un métacarpien, après nettoyage sommaire de l'os.

Interprétation statistique

La signification de la différence entre témoins et carencés a été calculée en prenant pour base la différence à l'intérieur de chaque paire d'animaux et en calculant l'intervalle de confiance de la moyenne des différences $(\bar{x} \pm \frac{t\sigma}{\sqrt{N}})$. Il est évident que si zéro est compris dans cet intervalle, la différence n'est pas significative. Le seuil de 5 p. 100 a été adopté, et on a renoncé à calculer un intervalle de confiance lorsqu'il ne restait plus que deux animaux par groupe.

RÉSULTATS

Croissance

La figure 1 donne la courbe de croissance des deux groupes. Pour les veaux témoins elle a été en moyenne de 950 g par veau et par jour entre les poids de 60 kg et 110 kg. Les veaux carencés, après quatre à cinq semaines de croissance normale,

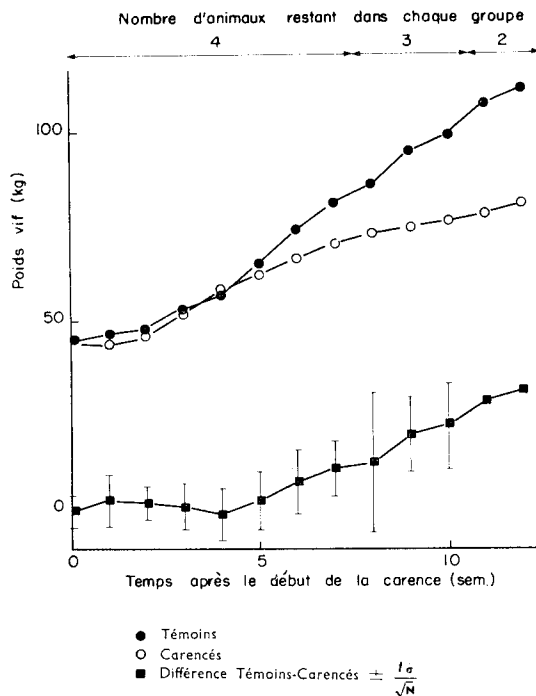


FIG. 1. — Courbe de croissance pondérale moyenne des veaux témoins et carencés. Les veaux étant appariés, la signification de la différence est donnée par la courbe inférieure (Différence de poids entre les deux groupes

avec figuration de l'intervalle de confiance 95 p. 100 : $\pm \left(\frac{t\sigma}{\sqrt{N}} \right)$.

atteignirent le poids moyen de 60 kg en même temps que les témoins. Dans les jours qui suivirent, la courbe de croissance s'infléchit et le gain de poids quotidien ne fut que de 385 g par veau et par jour, soit 40 p. 100 de celui des témoins. Ce ralentissement significatif de la croissance n'est imputable que pour une faible part à la diminution de l'appétit, sauf vers la fin de l'expérience, et constitue donc un effet spécifique de la carence. Les photographies 1 et 2 de la planche 1 montrent la différence importante dans la stature et l'aspect des animaux normaux et carencés après douze semaines d'expérience.

Symptômes cliniques

Pendant la première semaine, à la faveur de l'introduction d'animaux d'origines diverses, et de la transition brutale du lait naturel au lait semi-synthétique, on observa plusieurs cas d'entérite infectieuse, de gravité variable. C'est ce qui explique la croissance réduite au début (fig. 1). Les antibiotiques ayant rétabli la situation, on n'observa plus de manifestations pathologiques chez les témoins. Leur croissance fut régulière, et même les légers accès de diarrhée, si fréquents chez les jeunes, furent très rares. L'adjonction d'un antiseptique (furazolidone, Furoxone N.D. de la Société L'ipha) au lait, a probablement aidé au maintien de cet excellent état sanitaire.

Les veaux carencés commencèrent à manifester une certaine nervosité cinq semaines après le début de l'expérience, alors que leur magnésium plasmatique, primitivement aux alentours de 2 mg pour 100 ml, était tombé à 0,6 mg pour 100 ml (fig. 2).

Quelques jours plus tard (le 11 mai) le veau G2 présenta une crise de contractions violentes, pratiquement sans aucun signe prémonitoire. Les 4 veaux carencés ont présenté des crises, 3 d'entre eux sont morts spontanément (G2, G3 et G4), aux 8^e, 11^e et 12^e semaines de la carence, au cours d'une crise tétanique qui était respectivement la 2^e, la 1^{re} et la 3^e observée. Le 4^e veau (G1) fut abattu à la 12^e semaine de la carence, alors qu'il était en assez piteux état, après avoir résisté à 24 crises tétaniques observées.

Une crise typique se déroule généralement comme suit (les photographies 3 et 4 de la planche 1 illustrent certains de ces symptômes) : l'animal tombe brutalement sur le côté, en poussant des beuglements violents (au début de la crise seulement), sa position habituelle est l'*opisthotonos* : pattes en extension, tête renversée en arrière, la colonne vertébrale arquée en arrière. Tous les muscles sont en contraction tonique intense, le corps tout entier est rigide et dur, agité par moment de frémissements ; on n'a pas observé de contractions véritablement cloniques (parfois l'animal fait des mouvements de pédalage avec les membres antérieurs). Les contractions musculaires ont souvent de brèves rémissions suivies de reprises ; la durée totale de la crise était généralement de 10 à 15 minutes. Après quelques instants d'apnée, la respiration reprend, forte et profonde. Le rythme cardiaque est accéléré (de l'ordre de 200 battements par minute). Les yeux sont exorbités et révolvés, les mâchoires serrées, souvent les dents grincent. La température, lorsqu'elle a pu être prise avant et après la crise, augmentait légèrement (+ 0,5°C environ). Après la crise, l'animal se relève péniblement, cherche souvent à boire et émet fréquemment une bave spumeuse.

Dans l'intervalle des crises, qui peut durer jusqu'à une semaine, les veaux res-

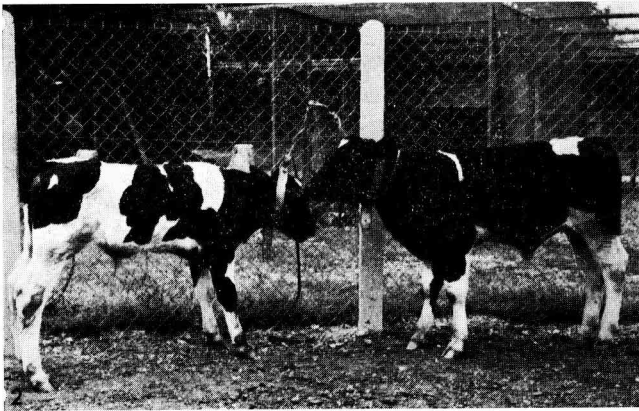


PLANCHE I. — Photographies 1 et 2 : Animal carencé et son témoin après 9 semaines d'expérience (le carencé à gauche dans les deux cas). Noter la différence dans la stature et l'état d'embonpoint sur ces animaux identiques au départ.

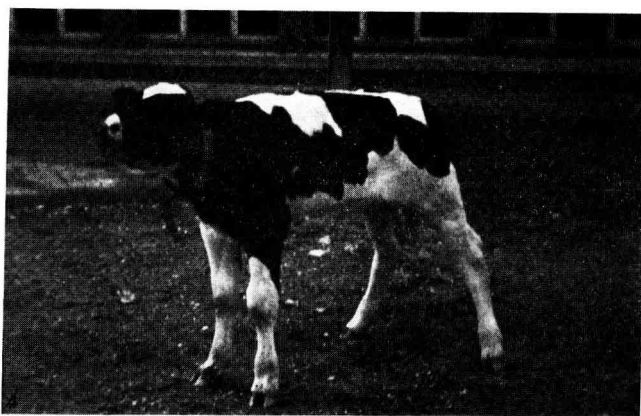
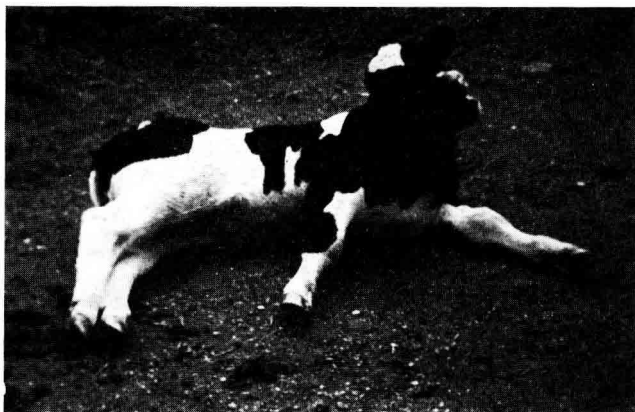


PLANCHE 1. (suite) — Photographie 3 : Début d'une crise. Photographie 4 : après la crise, le veau s'est relevé, mais reste raide et incapable de se déplacer.

tent très nerveux, se mettent à trembler dès qu'on les manipule. On observe fréquemment un frémissement de certains muscles, notamment de la croupe, des anconés et du flanc. Les veaux prennent une attitude de repos anormale, comparable à l'*opisthotonos*, bien que n'étant pas en état de crise. Cette posture paraît leur être plus facile à prendre que la position normale, ce qui semble indiquer une hypertonicité musculaire permanente des extenseurs. On remarque aussi une ouverture palpébrale plus grande en permanence chez les carencés, ainsi que des difficultés de déglutition,

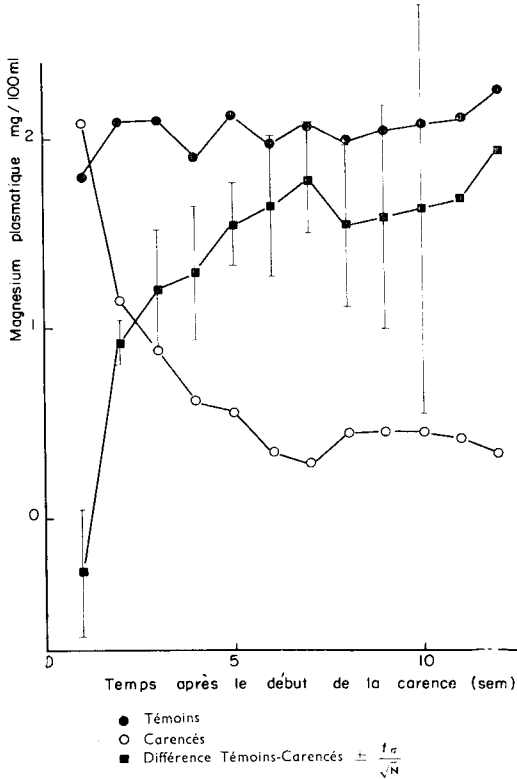


FIG. 2. — Évolution du magnésium plasmatique chez les carencés et les témoins, ainsi que de la différence entre carencés et témoins, avec son intervalle de confiance $\left(\pm \frac{t\sigma}{\sqrt{N}}\right)$

apparemment en rapport avec un spasme pharyngo-œsophagien. Les animaux carencés démuselés lèchaient tous les objets à leur portée, beaucoup plus activement que les témoins, et ingéraient des objets divers : poussière, gravier, fèces, etc. ce que les témoins ne faisaient pas.

Composition du sang

La baisse du magnésium, d'abord rapide, devient plus lente lorsque le magnésium du plasma avoisine 0,6 mg pour 100 ml (fig. 2). Simultanément on enregistrerait une baisse de calcium, du phosphore minéral et de la phosphatase alcaline dans le

sang (fig. 3, 4 et 5). Lorsque la carence est très avancée, le magnésium s'abaisse jusqu'aux environs de 0,25 à 0,30 mg pour 100 ml, mais ne descend pas plus bas, même si les animaux survivent quelques semaines. Il est probable que les réserves cellulaires en Mg sont alors sollicitées pour maintenir la magnésiémie.

Vers la fin de l'expérience, le magnésium plasmatique était déterminé quotidiennement, et parfois plusieurs fois par jour (après les crises). On a observé, en règle générale, que les crises étaient précédées pendant quelques jours d'une période où le magnésium plasmatique était très faible, et que ce magnésium remontait brus-

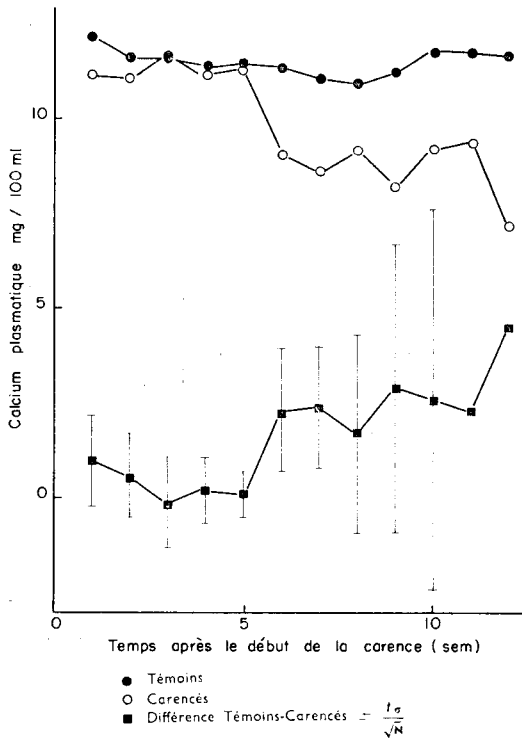


FIG. 3. — Évolution du calcium plasmatique chez les témoins et les carencés, ainsi que de la différence entre témoins et carencés et de son intervalle de confiance $\left(\pm \frac{t\sigma}{\sqrt{N}}\right)$

quement pendant et après les crises. On comprend aisément que dans ces conditions il ne soit pas possible d'obtenir une bonne corrélation entre le magnésium sanguin et les symptômes. Si on représente le calcium du plasma en fonction du magnésium chez les carencés (fig. 6), on constate que le calcium est resté constant jusqu'à ce que le magnésium tombe en dessous de 0,6 mg pour 100 ml, ensuite le calcium baisse en même temps que le magnésium.

Le phosphore minéral, lui aussi, accuse une baisse à peu près concomitante de celle du calcium (fig. 4), mais moins évidente du fait de la grande variabilité du phosphore.

La phosphatase alcaline diminue significativement à peu près en même temps

que le calcium (fig. 5). L'addition de magnésium au substrat pour le dosage de phosphatase a systématiquement légèrement élevé les résultats de 0,5 à 5 unités (moyenne environ 1,5 à 2), aussi bien chez les témoins que chez les carencés.

Il est à noter que les animaux carencés ont souvent eu un plasma jaune foncé, contrastant avec le plasma presque incolore des témoins.

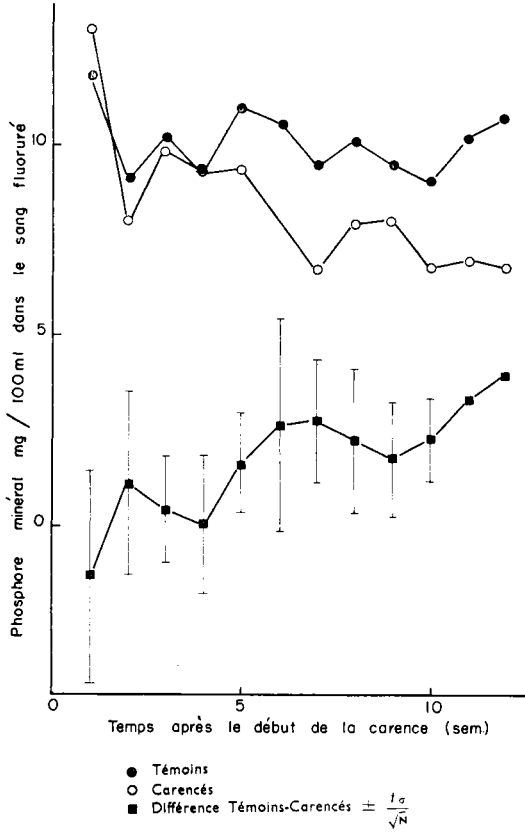


FIG. 4. — Évolution du phosphore minéral sanguin chez les témoins et les carencés, ainsi que de la différence entre témoins et carencés et de son intervalle de confiance $\left(\pm \frac{\sigma t}{\sqrt{N}}\right)$

L'électrophorèse sur gélose du plasma sanguin a été réalisée à la 6^e et à la 9^e semaine de l'expérience ; on n'a constaté aucune différence significative dans la répartition des protéines.

Cytologie sanguine

La numération globulaire et la formule leucocytaire ont été établies à deux reprises après 5 semaines et 9 semaines de carence. Les résultats en sont donnés dans le tableau 2. On voit que le nombre de globules rouges par mm³ de sang, déjà diminué à 5 semaines, a été significativement plus faible chez les carencés après 9 semaines. On observe également une tendance à une élévation du nombre relatif des petits lymphocytes chez les carencés.

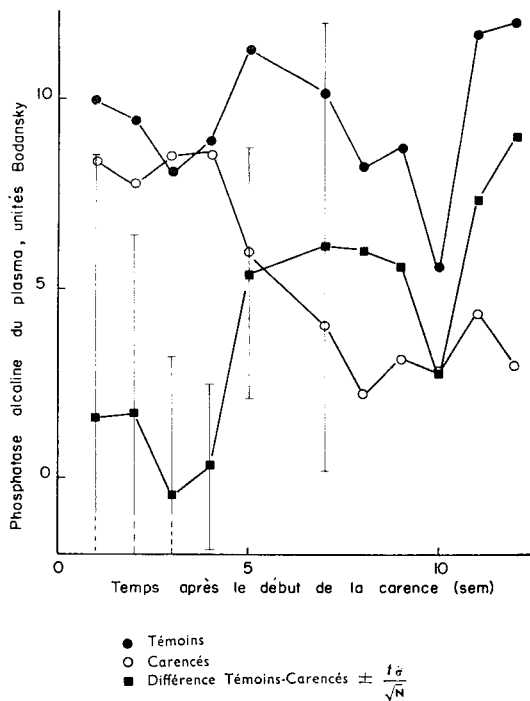


FIG. 5. — Évolution de la phosphatase alcaline du plasma chez les témoins et les carencés, ainsi que de la différence entre témoins et carencés et de son intervalle de confiance $\left(\pm \frac{t\sigma}{\sqrt{N}}\right)$

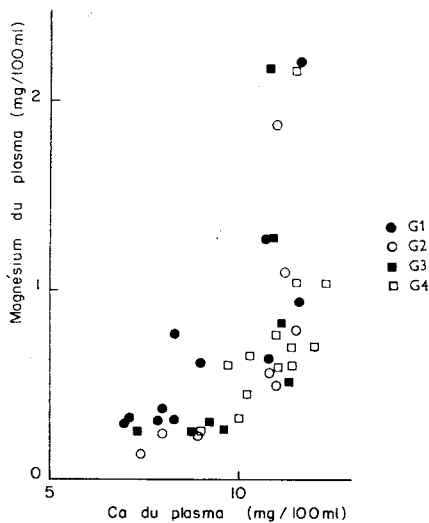


FIG. 6. — Relation entre la teneur en magnésium et la teneur en calcium du plasma des veaux carencés en magnésium

TABLEAU 2

Cytologie du sang chez les témoins et les carencés
 (Pour le pourcentage des différents types de leucocytes dans la 2^e série on n'a pas indiqué d'intervalle
 de confiance $\pm \frac{1\sigma}{\sqrt{N}}$ les chiffres étant trop dispersés pour le nombre de données recueillies)

		Globules rouges par mm ³	Leucocytes p. 100					
			Petits lymphocytes	Grands lymphocytes	Monocytes	Polynucléaires		
						Neutrophiles	Eosinophiles	Basophiles
4 veaux par groupe	Témoins 5 semaines	6 960 000 ± 2 585 000	35,0 ± 3,9	14,2 ± 17,3	11,3 ± 9,8	37,5 ± 22,4	0,3 ± 0,5	4,7 ± 2,1
	Carencés 5 semaines	5 820 000 ± 914 000	52,0 ± 14,9	8,0 ± 3,9	6,5 ± 3,5	31,5 ± 19,5	1,3 ± 1,0	0,7 ± 0,6
3 veaux par groupe	Témoins 9 semaines	8 370 000 ± 1 462 000	23,0	33,0	4,7	37,7	4,3	0,3
	Carencés 9 semaines	6 117 000 ± 388 000	40,5	28,5	2,5	26,5	4,0	1,0

Électrocardiogramme

On a réalisé un ECG à 3 reprises, après 6 semaines, 7 semaines et 9 semaines de carence. Le tableau 3 indique les valeurs observées pour différents paramètres de l'ECG. Dans l'ensemble la discrétion des modifications électrocardiographiques contraste avec la violence des signes cliniques. Ces enregistrements n'ont pas été réalisés en période de crise aiguë, les *artefacts* d'origine musculaires étant trop importants. Cependant les symptômes d'hyperirritabilité des veaux carencés étaient évidents.

TABLEAU 3

Quelques caractéristiques de l'électrocardiogramme des veaux témoins et carencés (moyenne \pm intervalle de confiance $\frac{1\sigma}{\sqrt{n}}$). Le rythme cardiaque est exprimé en révolutions/mm et les intervalles PQ et RT en 1/100 de la durée d'une révolution.

	Rythme cardiaque	Intervalle PQ	Intervalle RT
Carencés	130,91 \pm 15,35	11,80 \pm 1,06	25,50 \pm 2,06
Témoins	118,45 \pm 7,40	14,00 \pm 0,00	24,18 \pm 1,27
Signification	N.S.	Signif. : 1 %	N.S.

On observe deux tendances non significatives : augmentation du rythme cardiaque et allongement de l'intervalle RT, et une modification significative quoique faible : raccourcissement de l'intervalle PQ.

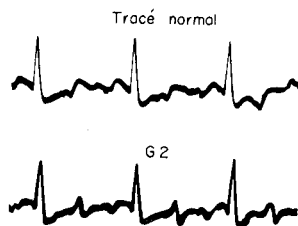


FIG. 7. — Comparaison d'un tracé électrocardiographique normal et de celui du veau carencé G2 (myocardite dégénérative). Noter le caractère biphasique de l'onde T

Un seul tracé aberrant : celui du veau carencé G2, dont l'onde T avait une grande amplitude, et était en outre diphasique (fig. 7). A l'autopsie on observa une myocardite dégénérative sévère (voir plus loin au paragraphe anatomopathologie). Ce cas étant isolé, il n'est pas possible d'affirmer une relation de cause à effet entre la carence magnésienne et les troubles cardiaques graves du veau G2.

Anatomie et histologie pathologiques

Les veaux carencés G2, G3 et G4, qui sont morts spontanément, ont été autopsiés respectivement 1 heure, 3 heures et 1 heure après leur mort. Le veau G1, abattu, a été autopsié immédiatement. Les témoins furent abattus chacun le lendemain de la mort du veau carencé correspondant, et autopsiés immédiatement.

Il y avait très peu de graisse, interne ou de couverture, chez les veaux carencés, et on pouvait noter une légère hypertrophie du système ganglionnaire.

Chez les 3 veaux morts spontanément, le cœur présentait de nombreuses pétéchies, de nature agonique (pl. 2, photo. 3), puisque le cœur du veau abattu après avoir présenté 24 crises n'en présentait aucune. On peut également considérer comme agoniques les hémorragies abondantes sous-péricardiques et sous endocardiques du veau G3. Par contre, les lésions suivantes sont certainement bien antérieures : myocardite dégénérative du veau G2 (avec signes électrocardiographiques), présence d'une sérosité jaunâtre abondante dans le péricarde du veau G3, cœur pâle et marbré du veau G4. Le veau G1 avait un cœur aux parois un peu amincies, mais non franchement différent de la normale. L'examen histologique cardiaque a montré de nombreuses hémorragies du parenchyme cardiaque, sans lésions de dégénérescence, sauf pour le veau G2.

Le foie était macroscopiquement normal, mais présentait histologiquement une prolifération fibroblastique périportale débutante chez le veau G3 et très accusée chez le veau G1 (pl. 3, photo. 4).

Les reins étaient normaux, sauf pour G4 : grandes lésions nodulaires blanches à contour irrégulier et dont la surface se confond avec celle du parenchyme (pl. 2, photo. 1 et 2). L'histologie montrait une néphrite interstitielle en foyers (rein à macules).

La trachée des veaux G2 et G3 contenait une abondante spumosité sanglante, cependant les poumons paraissaient normaux.

Les surrénales des veaux G3 et G4 présentaient des nodules pâles disséminés à la surface de la glande, correspondant histologiquement à des nodules corticaux accessoires, assez fréquents chez les bovins (DELPHIA *et al.*, 1961).

Les parathyroïdes internes et externes ont été systématiquement recherchées, on ne les a pas trouvées chez le veau G3. Chez les autres veaux carencés elles étaient nettement hypertrophiées (pl. 2, photo. 4), de couleur normale chez le veau G1, et très congestionnées chez G2 et G4. Histologiquement la parathyroïde de G1 était normale. Au contraire celle de G2 et de G4 était le siège d'une forte hyperplasie (pl. 2, photo. 4). L'ensemble de la glande revêt un aspect homogène, résultant de la disparition quasi totale du stroma conjonctivo-adipeux, remplacé par le tissu glandulaire. La structure trabéculaire classique est accusée par le tassement réciproque des cellules, aucune disposition papillaire ou acineuse n'est observée. La vascularisation est notablement augmentée, tout particulièrement dans les parathyroïdes de l'animal G4, où l'on observe une très forte distension des capillaires. L'ensemble de ces modifications fait penser à une hyperplasie parathyroïdienne secondaire (CASTLEMAN, 1952) ; (pl. 3, photo. 1, 2 et 3).

Différents organes ont été pesés, les résultats sont fournis dans le tableau 4. On voit que le tissu parathyroïdien total était environ deux fois plus abondant chez les carencés, que les thyroïdes et les surrénales avaient un poids sensiblement normal,

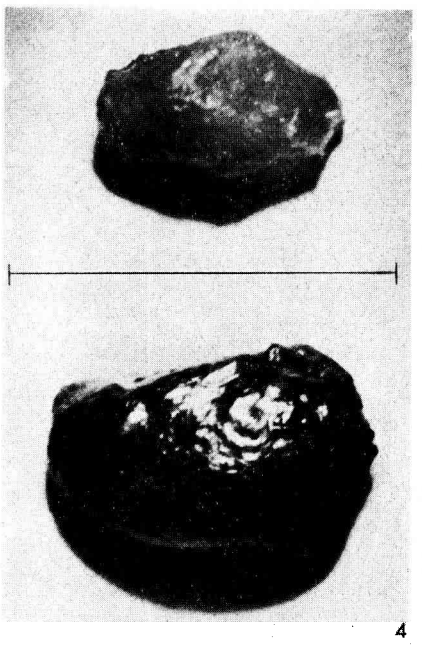
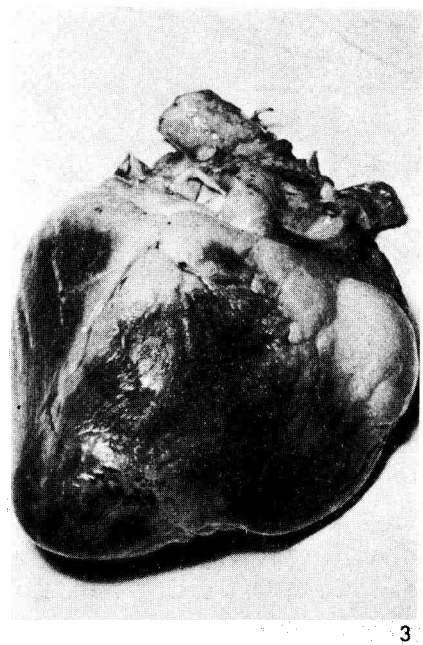
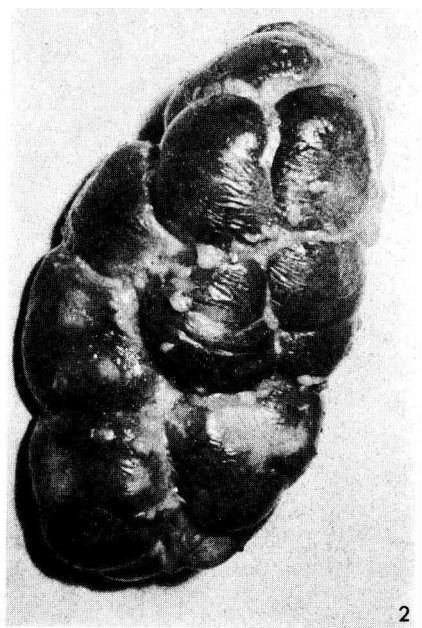


PLANCHE 2 — Photographies 1 et 2 : Rein du veau carencé G₄ (coupe et aspect extérieur). Néphrite maculeuse.
 Photographie 3 : Cœur du veau carencé G₄. Pétéchies d'origine agonique.
 Photographie 4 : Comparaison de la parathyroïde externe d'un veau normal (D₄, en haut) et d'un veau carencé (G₄, en bas). Le trait mesure 1 cm. Noter hypertrophie et la congestion.

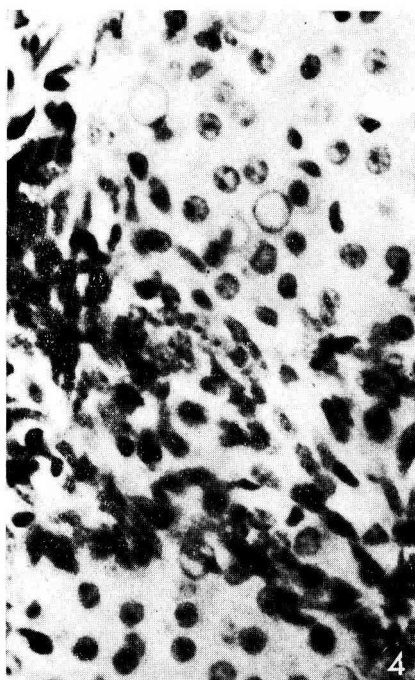
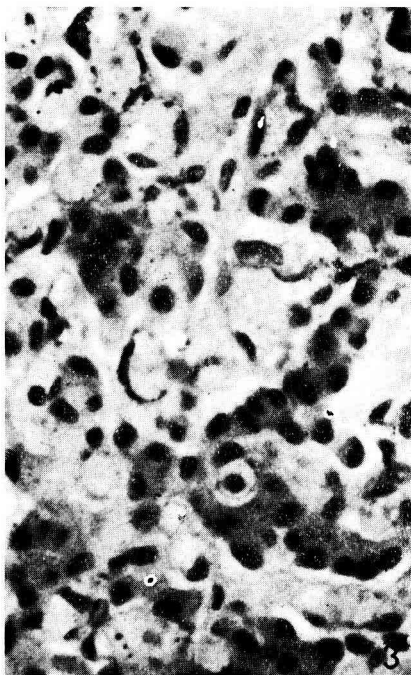
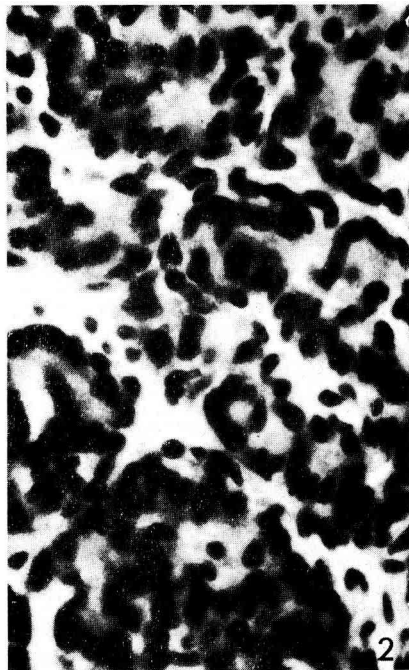
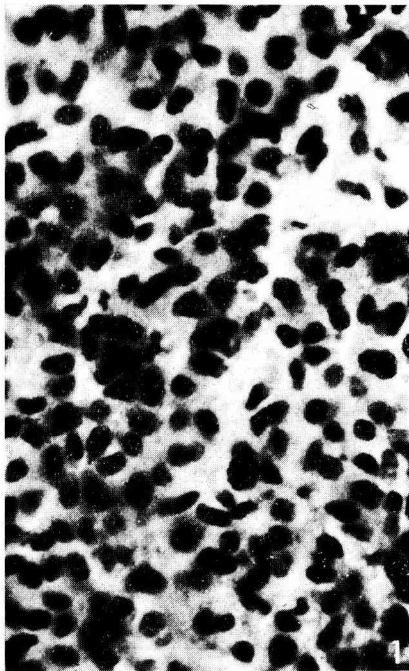


PLANCHE 3. — Photographie 1 : Coupe d'une parathyroïde externe du veau G1, structure normale.
 Photographie 2 : Parathyroïde du veau G2, hyperplasie, tassement des noyaux et accentuation de la structure en cordons.
 Photographie 3 : Parathyroïde du veau G4, hyperplasie, très forte vascularisation, les îlots de cellules sont entourés de nombreux globules rouges, dont l'abondance entraîne une coloration assez médiocre de la coupe.
 Photographie 4 : Coupe du foie du veau G1 ; prolifération fibroblastique périportale.

ainsi que les métacarpiens. Le thymus, normal chez les carencés qui sont morts précocement, s'atrophie ensuite considérablement.

L'étude radiographique du métacarpe n'a montré qu'une seule anomalie : début d'ostéofibrose chez le veau G4. Le poids des métacarpiens ainsi que la largeur du cartilage d'accroissement proximal n'ont pas montré de différence significative entre témoins et carencés.

TABLEAU 4

Poids moyen de quelques organes (en grammes $\pm \frac{t\sigma}{\sqrt{N}}$)
chez les témoins et les veaux carencés en magnésium

	Parathyroïdes (ensemble)	Thyroïde	Surrénales (ensemble)	Thymus	Métacarpien (un seul)
Témoins D	0,186 \pm 0,097	13,7 \pm 11,4	6,7 \pm 1,4	348 \pm 267	242 \pm 108
Carencés G	0,310 \pm 0,165	13,0 \pm 7,8	6,7 \pm 2,2	169 \pm 153	224 \pm 25

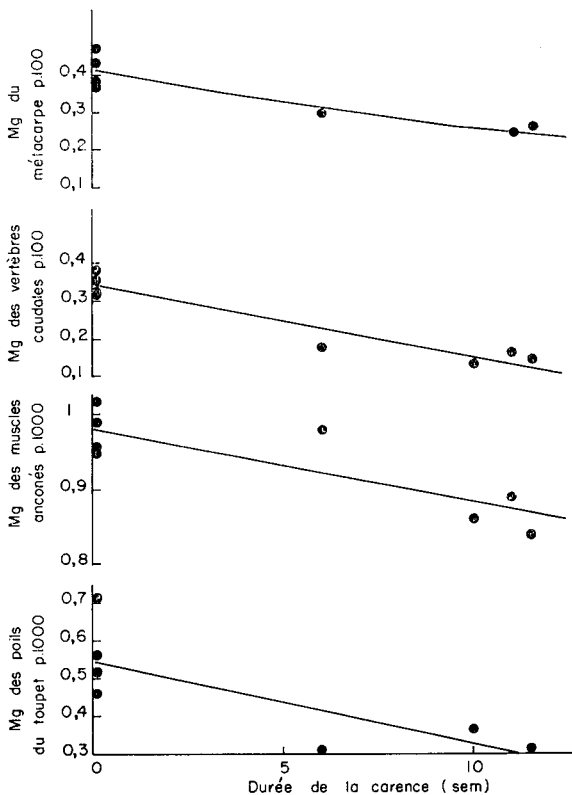


FIG. 8. — Teneur en magnésium de différents tissus en fonction de la durée de la carence

TABLEAU 5
Composition minérale, pour cent du produit sec dégraissé, de différents tissus

	Mg		Ca		P		Ca ₃ P		Na		K		Na ₂ K	
	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G
Vertèbre caudale pour 100	0,35 ± 0,04	0,16 ± 0,03**	14,75 ± 0,88	15,93 ± 1,39	6,85 ± 0,60	6,97 ± 0,46	2,16 ± 0,16	2,28 ± 0,07**	0,70 ± 0,06	0,85 ± 0,12**	0,34 ± 0,14	0,20 ± 0,05*	2,18 ± 1,00	4,40 ± 1,02**
Diaphyse Métacarpe pour 100	0,41 ± 0,07	0,25 ± 0,05**	23,40 ± 0,39	23,50 ± 0,84	10,43 ± 0,35	10,03 ± 0,27	2,25 ± 0,06	2,35 ± 0,06*	0,38 ± 0,02	0,41 ± 0,02*	0,067 ± 0,017	0,065 ± 0,029	5,75 ± 1,14	6,68 ± 3,2
Muscles anconés pour 1 000	0,98 ± 0,05	0,89 ± 0,09	0,27 ± 0,02	0,29 ± 0,05	1,16 ± 0,31	1,36 ± 0,18	0,24 ± 0,06	0,22 ± 0,03	4,20 ± 1,54	5,30 ± 0,65	13,40 ± 2,29	11,63 ± 1,51	0,33 ± 0,20	0,46 ± 0,13
Poils du toupet pour 1 000	0,56 ± 0,17	0,32 ± 0,04**	3,07 ± 1,55	3,38 ± 0,65	0,36 ± 0,56	0,29 ± 0,15	—	—	0,17 ± 0,12	0,15 ± 0,04	0,08 ± 0,03	0,06 ± 0,03	—	—
Poils de l'épauule pour 1 000	0,50 ± 0,11	0,32 ± 0,11*	2,81 ± 1,16	2,96 ± 0,32	0,22 ± 0,07	0,21 ± 0,05	—	—	0,19 ± 0,13	0,25 ± 0,05**	0,14 ± 0,07	0,10 ± 0,06	—	—

D = témoins, G = carencés.

* = P < 0,05.

** = P < 0,01.

Composition chimique des tissus

L'analyse minérale de deux types d'os (vertèbres caudales et diaphyse de métatarsien), d'un groupe musculaire (anconés) et de deux types de poils (épaule et toupet) a été effectuée. Les résultats obtenus sont figurés dans le tableau 5, qui montre qu'il y a une diminution générale du magnésium dans ces tissus, mais dans une proportion très variable ; la diminution de Mg est très nette dans le poil et les os, beaucoup plus discrète dans le muscle. La représentation de la teneur en Mg de ces tissus en fonction de la durée de la carence (fig. 8), est très suggestive. On voit que le Mg de l'os baisse profondément et progressivement, et que le Mg de l'os spongieux est le plus mobilisable. Le Mg du poil baisse profondément et rapidement, puis reste à un niveau faible sans diminuer plus. Le Mg musculaire baisse peu, et seulement chez les trois animaux qui ont été carencés pendant un temps assez long. On observe aussi une élévation significative du rapport Ca/P des os, ainsi qu'une augmentation du sodium et une baisse du potassium osseux ; cette augmentation du rapport Na/K se retrouve dans tous les tissus analysés, mais de façon non significative, excepté dans les vertèbres caudales.

DISCUSSION

Effets de la carence sur la croissance

Les données bibliographiques sont assez disparates à cet égard : pour BLAXTER et *al.* (1954) la croissance du veau est peu affectée par la carence en magnésium, tandis que pour THOMAS (1959) la croissance des carencés est 50 à 60 p. 100 de celle des témoins, et que pour R. H. SMITH (1957) la croissance des carencés est 40 p. 100 de celle des témoins, pendant la période où les veaux carencés mangent encore normalement. Ce dernier résultat est très voisin de ce que nous avons obtenu. Ces différences pourraient être en rapport avec le caractère plus ou moins aigu de la carence.

On remarquera que la croissance des veaux témoins (950 g/jour) fut très satisfaisante et atteignait presque celle des veaux nourris au lait naturel (environ 1 100g/jour dans des conditions analogues, d'après notre expérience personnelle) ; on peut donc considérer que la nutrition des veaux d'expérience était normale, sauf en ce qui concerne le magnésium, ce qui est très important pour la validité des résultats.

Symptômes cliniques

Dans l'ensemble, les symptômes observés correspondent bien aux descriptions antérieures (DUNCAN et *al.*, 1935; WISE et *al.*, 1939; BLAXTER et *al.*, 1954; HAWKINS et *al.*, 1955; PARR, 1957; THOMAS, 1959).

On se bornera donc à quelques remarques à ce sujet :

— Le fait que les animaux beuglent fortement au début des crises ne semble pas avoir été signalé jusqu'à présent ; il fut pourtant remarquablement constant dans nos observations.

— Certains auteurs parlent de « contractions toniques-cloniques des membres » (WISE et *al.*, 1939; BLAXTER et *al.*, 1954; HAWKINS et *al.*, 1955). Bien qu'ayant pu

observer en détail et filmer une dizaine de crises, nous n'avons jamais remarqué de contractions cloniques, toutes les contractions étaient toniques et même typiquement tétaniques ; les tremblements étaient dus à l'antagonisme des groupes musculaires et non à des contractions courtes et brutales.

Composition sanguine

La relation entre la carence magnésienne et le métabolisme phosphocalcique sera discutée dans la seconde partie de cet article. L'abaissement du magnésium avant les crises, suivi d'une remontée pendant et après les crises a déjà été signalé, notamment par RAY (1942) et par THOMAS (1959). La diminution de la phosphatase alcaline a déjà été signalée dans le cerveau de canards carencés en magnésium (Van REEN et PEARSON, 1953) La phosphatase alcaline du plasma n'a pas baissé dans les expériences de carence en Mg de BLAXTER et ROOK (1955), et l'addition de magnésium au produit à doser pendant l'incubation n'a pas provoqué d'augmentation de l'activité phosphatasique. On peut en conclure : 1^o que le magnésium présent dans le plasma des veaux carencés est suffisant pour activer la phosphatase alcaline ; 2^o que la baisse de la phosphatase alcaline que nous avons constatée n'est pas directement provoquée par la carence en magnésium, mais exprime la perturbation du métabolisme calcique.

Cytologie sanguine

La diminution du nombre de globules rouges chez les carencés pourrait être causée par le mauvais état général de ces animaux ; mais si on rapproche ce fait de la coloration jaune foncé du plasma des carencés, il est permis de se demander s'il ne se produit pas une discrète hémolyse, accompagnée d'ictère subclinique, en relation avec la carence en magnésium. Cette coloration foncée du plasma sanguin des carencés, qui n'apparaît que transitoirement, a déjà été signalée par WISE et *al.* (1939). Les quelques dosages préliminaires que nous avons fait montrent qu'il s'agit de bilirubine sous forme libre (indirecte) ; l'étude approfondie de ce phénomène fera l'objet d'un travail ultérieur.

Électrocardiogramme

Les conséquences électrocardiographiques de la carence magnésienne, si l'on excepte la myocardite du veau G2, dont l'origine carencielle est douteuse, ont été discrètes, ce qui ne préjuge d'ailleurs pas de la gravité des troubles, la seule modification significative étant un léger raccourcissement de l'intervalle PQ. Ces résultats contrastent nettement avec ceux obtenus chez des vaches adultes en tétanie hypomagnésémique par de GROOT (1960), qui obtient des électrocardiogrammes beaucoup plus perturbés, peut-être en partie par des *artefacts* d'origine musculaire ; cet auteur observe notamment, en même temps que le magnésium s'abaisse, une élévation du rythme cardiaque et un raccourcissement des intervalles RT et PT. Par contre DANTZIG et WALKER (1955), qui ont obtenu chez six chiens un abaissements considérable du magnésium plasmatique (niveau final 0,57 mg pour 100 ml) au moyen du rein artificiel, n'ont observé que des modifications insignifiantes de l'ECG, et MAURAT (1958) a enregistré des résultats analogues chez l'homme, également au

TABLEAU 6
Récapitulation des principales données anatomiques et histopathologiques de la carence en magnésium chez le veau

	MOORE et al., 1938	WISE et al., 1939	THOMAS et al., 1953-4-9	BLAXTER et al., 1954-5-60	HAWKINS et al., 1955	PARR 1957	Présente étude
Durée expérience	5 mois	3 à 10 mois	6 à 12 mois	2 mois	7 à 12 mois	3 à 4 mois	3 mois
Cœur	Pétéchies, calcification endocardé et épicaide	Pétéchies	Pétéchies, calcification endocardé	Pétéchies	Pétéchies, calcification endocardé	Pétéchies	Pétéchies, hémorragies
Vaisseaux et diaphragme	Calcifications		Calcifications		Calcifications		Normaux
Reins	Néphrite interstitielle	Néphrite maculeuse	Hypertrophie, parfois néphrite	Congestion			Un cas de néphrite maculeuse interstitielle
Tube digestif		Ulcères du pylore	Ulcères du pylore	Hémorragies séreuses intestinales		Hémorragies intestinales	
Foie	Réplén de la vésicule biliaire	Hypertrophie	Hypertrophie, réplén de la vésicule biliaire	Congestion aiguë, hémorragie de la vésicule biliaire			Macroscopiquement normal
Rate	Calcifications				Pétéchies Calcifications		Normale
Système respiratoire	Un peu de bronchopneumonie		Spunosités dans la trachée		Calcifications du poumon		Spunosité sanglante dans la trachée
Thymus							Tendance à l'atrophie
Parathyroïdes							Hypertrophie
Lésions histologiques	Calcifications des fibres élastiques (artères, cœur, surface du diaphragme), des muscles, de la rate. Début de cirrhose porte et dégénérescence graisseuse du foie. Néphrite interstitielle		Calcifications des fibres élastiques et des muscles (artères, cœur, diaphragme)	Pas de calcifications Hémorragies interstitielles cardiaques, parfois rupture du sarcolemme des muscles		Pas de calcifications	Pas de calcifications, hémorragies du parenchyme cardiaque. Congestion hépatique avec parfois sclérose périportale. Hyperplasie et congestion de la parathyroïde

moyen du rein artificiel, mais avec un magnésium plasmatique ne descendant pas en dessous de 1 mg pour 100 ml.

Anatomie et histologie pathologiques

Le tableau 6 récapitule les principales données antérieurement établies de l'anatomie- et de l'histopathologie chez les veaux carencés en magnésium et les compare avec nos résultats. On remarquera que les lésions de nature agonique sont toujours observées (pétéchies) et que les calcifications vasculaires, cardiaques, spléniques et diaphragmatiques sont surtout observées lorsque l'expérience dure plus de 4 mois, donc correspondent à une carence chronique. Ces calcifications qui touchent parfois la musculature striée, mais ne sont alors visibles qu'à la coupe histologique, ne sont pas attribuables à la carence en vitamine E, puisque les lésions musculaires dues à cette carence sont très différentes (dégénérescence cirreuse) et que l'addition de toco-

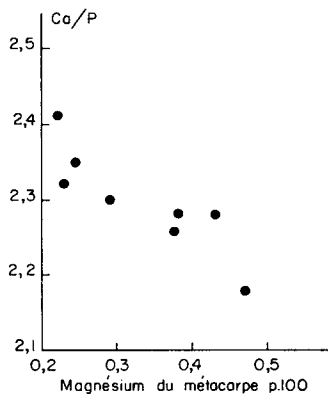


FIG. 9. — Relation entre la teneur en magnésium de l'os (métacarpe), et le rapport Ca/P du même os

phérol à la ration ne diminue pas leur fréquence ou leur intensité (THOMAS, 1959). Les lésions rénales paraissent fréquentes, ainsi que les lésions hépatiques, probablement en liaison avec la déficience cardiaque et avec la durée de la carence.

L'hypertrophie des parathyroïdes, difficile à voir par suite de la localisation de ces glandes, est très probablement en rapport avec l'hypocalcémie ; ce point sera plus amplement discuté ultérieurement. Les deux cas d'hyperplasie surrénalienne (nodules sphériques de tissus normal dans le parenchyme surrénalien) sont vraisemblablement d'origine congénitale et sans rapport avec la carence. L'ostéofibrose débutante du veau G₄ peut être mise en rapport avec l'intense hyperplasie parathyroïdienne de cet animal, et rappelle assez les lésions qui accompagnent l'hyperparathyroïdisme secondaire.

Composition chimique des tissus

Le magnésium de l'os (vertèbres caudales et diaphyse du métacarpe) et du poil (toupet et épaule, poil noir seulement) a été nettement abaissé à la suite de cette carence. La figure 8 montre que l'importance de cette réaction dépend de la durée de la carence, surtout pour l'os, ce qui confirme les résultats de R. H. SMITH (1959).

L'élévation du rapport Ca/P de l'os est directement en rapport avec la teneur en magnésium de cet os, surtout pour le métacarpe (fig. 9). La relation est moins nette pour les vertèbres caudales, probablement parce qu'il est beaucoup plus difficile d'éliminer du prélèvement le matériel non osseux.

Le magnésium du poil réagit très rapidement à la carence (fig. 8) ; la croissance du poil entre le début et la fin de la carence étant presque négligeable, il est donc vraisemblable que cette différence est due à la modification de composition des sécrétions sudorales et sébacées.

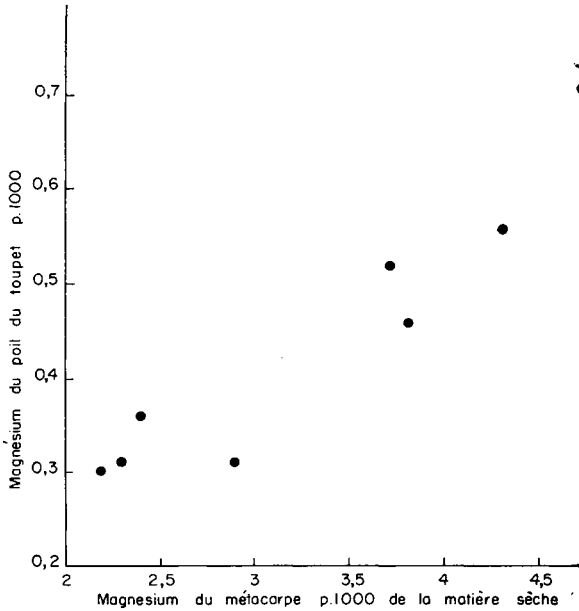


FIG. 10. — Relation entre le magnésium osseux (métacarpe) et le magnésium du poil (toupet)

La figure 10 montre qu'il existe une relation nette entre le magnésium osseux (métacarpe) et le magnésium du poil (toupet) ($r = + 0,945$, $P < 0,01$). L'os étant le principal réservoir de magnésium de l'organisme, ceci tend à confirmer pour le magnésium l'hypothèse de travail émise par BROCHART (1957), selon laquelle la composition minérale du poil pourrait être un reflet de la nutrition minérale d'un animal ; la vérification de ce résultat nécessitera l'examen d'un nombre d'animaux beaucoup plus important.

Le magnésium du muscle, considéré comme inchangé pendant la carence par BLAXTER *et al.* (1954, 1960) et PARR (1957), n'a pas été significativement différent entre les deux groupes (tabl. 5) ; cependant, si on représente la teneur en magnésium des muscles anconés en fonction de la durée de la carence (fig. 8), on s'aperçoit qu'il y a un abaissement léger, mais manifeste ($r = 0,849$, $P < 0,01$).

L'interprétation de l'élévation du rapport Na/K des tissus reste incertaine. Peut-être faut-il y voir une relation avec les nodules hyperplasiques des surrénales des veaux G3 et G4, ces deux animaux ayant également le rapport Na/K le plus élevé dans le muscle.

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement M. P. SZUMOWSKI, qui a bien voulu effectuer pour nous l'électrophorèse sur gélose du plasma sanguin des animaux d'expérience.

SUMMARY

EXPERIMENTAL MAGNESIUM DEFICIENCY IN THE CALF (I)
CLINICAL, BIOCHEMICAL AND ANATOMO-PATHOLOGIC OBSERVATIONS

(I) The experiment was with 8 *Friesian* calves of which 4 were deficient in magnesium and the other 4 acted as controls. The calves were made deficient by feeding them on a semi-synthetic milk of the composition shown in table 1. The clinical signs seen resembled the classical description closely and they are described in detail. The growth of the deficient calves was 40 p. 100 that of the controls during the time they continued to eat normally (fig. 1).

An analysis of blood plasma showed a large reduction in magnesium (fig. 2), accompanied by reductions in calcium (fig. 3), inorganic phosphorus (fig. 4) and alkaline phosphatase (fig. 5). The graphs indicating the changes in these minerals show the variations in the average for each group as well as the variations in the difference between the groups and the confidence limits, the animals being paired as nearly as possible on the basis of initial weight.

The decrease in alkaline phosphatase was not due to its inactivation by deficiency of magnesium, but to reduced production of the enzyme.

Sodium, potassium and plasma proteins remained unchanged. There was little modification of white cells but there was a distinct reduction in the number of red cells in the deficient calves.

There were slight modifications in the electrocardiogram, just reaching statistical significance (table 3), in contrast to the intensity of the muscular signs. Only one animal, the deficient calf G₂, had an electrocardiographic tracing distinctly different, with a large diphasic T wave. On examination *post mortem* severe degenerative myocarditis was seen, and may not have had any relation to the deficiency.

Macroscopic and microscopic lesions are described (plates 2 and 3) and so are changes in the mineral composition of some tissues (bone, muscle and hair, table 5). There was enlargement and marked congestion of the parathyroids (plate 2, photograph 4 and plate 3, photographs 1 to 3), a reduction of magnesium in tissues (table 5) and a rise in the Ca : P ratio in bone (fig. 9). These results are compared with data in the literature and are discussed.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BLAXTER K. L., COWLISHAW B., ROOK J. A. F., 1960. Potassium and hypomagnesaemic tetany in calves. *Anim. Prod.*, **2**, 1-10.
- BLAXTER K. L., ROOK J. A. F., MAC DONALD A. M., 1954 a. Experimental magnesium deficiency in calves. I. Clinical and pathological observations. *J. Comp. Pathol.*, **64**, 157-175.
- BLAXTER K. L., ROOK J. A. F., 1954 b. Experimental magnesium deficiency in calves. II. The metabolism of calcium, magnesium and nitrogen and magnesium requirements. *J. Comp. Pathol.*, **64**, 176-186.
- BLAXTER K. L., SHARMAN G. A. M., 1955. Hypomagnesaemic Tetany in Beef cattle. *Vet. Rec.*, **67**, 108-116.
- BROCHART M., 1957. L'exploration de la nutrition phosphocalcique des vaches laitières au moyen du dosage du calcium et du phosphore dans les poils. *Ann. Zootech.*, **6**, 155-235.
- CASTLEMAN B., 1952. Tumors of the parathyroid glands. *Atlas of tumor pathology* Section IV, fasc. 15. Armed Forces Institute of Pathology. Ed. Washington.
- DANTZIG E. L., WALKER W. V., 1955. Acute magnesium depletion and its effect on the electrocardiogram in dogs. *Clin. Res. Proc.*, **3**, 106. Cité par MAURAT, 1958.
- DELPHIA J. M., EVELETH D. F., MONTGOMERY R., PAULSEN M. C., 1961. Morphology of adrenal capsular nodules in the bovine. *Vet. Med.*, **56**, 318-21.

- DUNCAN C. W., HUFFMAN C. F., ROBINSON C. S., 1935. Magnesium studies in calves I. Tetany produced by a ration of milk or milk with various supplements. *J. Biol. Chem.*, **108**, 35-44.
- GRABAR P., BURTIN J. P., 1960. *Analyse immuno-électrophorétique*. 294 p. Masson éd. Paris.
- DE GROOT T., 1960. The influence of the magnesium content of the blood serum on the electrocardiogram in milk cows. *Brit. Vet. J.*, **116**, 1-12.
- HAWKINS G. E. Jr., WISE G. H., MATRONE G., WAUGH R. K., LOTT W. L., 1955. Manganese in the nutrition of young dairy cattle fed different levels of calcium and phosphorus. *J. Dairy Sci.*, **38**, 536-547.
- LEROY J., 1936. Nécessité du magnésium pour la croissance de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, **94**, 431-433.
- LEWIS W. H. P., 1960. A micro-method for the estimation of magnesium. *J. Med. Laboratory Technol.*, **17**, 32-5.
- LOISELEUR J. *Techniques de laboratoire*. 907 pp. Masson éd. Paris, 1947.
- MAURAT J. P., *Le magnésium en pathologie*. 130 pp. L'expansion Éd., Paris, 1958.
- MOORE L. A., HALLMAN E. T., SHOLL L. B., 1938. Cardiovascular and other lesions in calves fed diets low in magnesium. *Arch. Pathol.*, **26**, 820-838.
- PARR W. H., 1957. Hypomagnesaemic Tetany in calves fed on milk diets. *Vet. Rec.*, **69**, 71-76.
- RAY S. N., 1942. Hypomagnesaemia in heifer calves. *Indian J. Vet. Sci. Anim. Husband.*, **12**, 204-212.
- SMITH R. H., 1957. Calcium and magnesium metabolism in calves. 1. Plasma levels and retention in milk-fed calves. *Biochem. J.*, **67**, 472-81.
- SMITH R. H., 1959. Calcium and magnesium metabolism in calves. 4. Bone composition in magnesium deficiency and the control of plasma magnesium. *Biochem. J.*, **71**, 609-14.
- THOMAS J. W., 1959. Magnesium nutrition of the calf. In : Magnesium and Agriculture, *Symposium held at West Virginia University, Morgantown*, 3 et 4 sept. 1959, p. 131-153.
- THOMAS J. W., OKAMOTO M., 1953. Production of a magnesium deficiency in the young calf by feeding a semi-synthetic milk diet. *J. Dairy Sci.*, **36**, 591.
- THOMAS J. W., OKAMOTO M., MOORE L. A., 1954. *J. Dairy Sci.*, **37**, 656. Cité par THOMAS, 1959.
- VAN REEN R., PEARSON P. B., 1953. Magnesium deficiency in the duck. *J. Nutrition*, **41**, 191-203.
- WISE G. H., PETERSEN W. E., GULLICKSON T. W., 1939. Inadequacy of a whole milk ration for dairy calves as manifested in changes of blood composition and in other physiological disorders. *J. Dairy Sci.*, **22**, 559-562.
-