

EFFET HYPERMAGNÉSÉMIANT DE QUELQUES PROSTAGLANDINES CHEZ LE RAT

P. LARVOR et Y. RAYSSIGUIER

*Station de Physiopathologie de la Nutrition,
Centre de Recherches zootechniques et vétérinaires, I. N. R. A.,
Theix, 63110 Beaumont*

RÉSUMÉ

Une injection intrapéritonéale de 1 mg/kg de prostaglandines PGE₁ ou PGE₂ provoque en une heure une hypermagnésémie significative chez le rat. La calcémie des animaux reste normale. La PGF_{2α} est sans effet sur Mg ou Ca.

L'hypermagnésémie due aux PGE par voie intrapéritonéale est maximale au bout de 1 heure, elle est potentialisée par un bloqueur α adrénergique (phénotolamine) et nécessite la présence de la médullo-surrénale. Ces caractéristiques la rapprochent beaucoup de l'hypermagnésémie provoquée par la pilocarpine, dont elle ne se distingue que par l'effet d'un bloqueur β adrénergique (propranolol). Celui-ci inhibe l'hypermagnésémie par la pilocarpine sans modifier l'hypermagnésémie par les PGE.

INTRODUCTION

TASHJIAN *et al.* (1972) ont récemment décrit un effet ostéolytique des prostaglandines sur une culture d'os de souris ; il était donc logique de rechercher si une injection de ces hormones était susceptible de modifier la calcémie ou la magnésémie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons utilisé des rats des deux sexes, de souche Sherman. Les prostaglandines (PGE₁, PGE₂ et PGF_{2α}) ont été d'abord dissoutes, dans de l'éthanol pur, puis la solution ramenée à 20 p. 100 d'éthanol environ avant l'injection. L'injection était généralement faite par voie intrapéritonéale, parfois par voie intraveineuse (veine saphène interne). Les témoins recevaient la même quantité de solvant. Les bloqueurs adrénergiques étaient administrés une demi-heure avant l'administration de prostaglandines. Le sang était prélevé par ponction cardiaque, sous

légère anesthésie à l'éther, dans un tube hépariné. Le plasma était recueilli après centrifugation immédiate, et dosé pour Mg et Ca par absorption atomique (Spectrophotomètre d'absorption atomique Perkin-Elmer 303). On a dans certains cas dosé l'acétate sanguin par chromatographie en phase gazeuse selon REMESY et DEMIGNE (1974).

Sur certains animaux, la démédullation surrénalienne a été réalisée selon la technique de INGLE et GRIFFITH (1963).

RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. — Effet de différentes PG sur la magnésémie du Rat

Après une heure, l'injection intrapéritonéale de PGE₁, PGE₂ ou PGF_{2α} à la dose de 1 mg/kg de poids vif chez des rats ♀ de 150 g, entraîne les modifications de la magnésémie et l'acétate sanguins rapportées dans le tableau 1. La magnésémie est significativement élevée par l'injection de PGE₁ ou PGE₂, tandis que l'acétate sanguin s'abaisse, traduisant l'effet antilipolytique des PGE (BERGSTRÖM *et al.*, 1964), la PGF_{2α} restant inactive dans les deux cas.

TABLEAU I

Effet de trois prostaglandines à la dose de 1 mg/kg de poids vif en injection intraveineuse sur le magnésium et l'acétate sanguin du Rat, après une heure ($\bar{x} \pm \sigma/\sqrt{N}$, un astérisque pour $P < 0,05$, deux, pour $P < 0,01$, trois pour $P < 0,001$). (Nombre d'animaux).

Blood plasma magnesium and acetic acid one hour after PG injection (1mg/kg). Mean \pm S. E. M. One, two, three asteriks mean respectively $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$. (Number of animals).

		Mg (Mg/100 ml)	Acétate (μ M/100 ml)
Traitements	Témoins	1,25 \pm 0,02 (8)	22,05 \pm 1,55
	PGE ₁	1,41 \pm 0,03** (8)	15,75 \pm 1,34**
	PGE ₂	1,42 \pm 0,05** (8)	12,75 \pm 1,21***
	PGF _{2α}	1,26 \pm 0,02 (8)	21,25 \pm 1,51

D'autres essais non rapportés nous ont montré que ce même effet peut être obtenu par injection intraveineuse et qu'il est sensiblement identique chez des rats ♂.

2. — Relation dose-réponse entre PGE₁ et la magnésémie

Chez des rats ♀ de 150 g des doses progressivement croissantes de PGE₁ ont été administrées par voie intrapéritonéale (tabl. 2). L'hypermagnésémie a été significative à partir de 0,5 mg de PGE₁/kg de poids vif.

TABLEAU 2

Effet de différentes doses de PGE₁ sur la magnésémie du Rat après une heure
Blood plasma magnesium one hour after increasing doses of PGE₁

	Dose de PGE ₁ (mg/kg)				
	0	0,125	0,25	0,5	1
Magnésémie (mg/100 ml)	1,40 ± 0,03 (8)	1,47 ± 0,04 (6)	1,49 ± 0,04 (6)	1,57 ± 0,03** (6)	1,67 ± 0,07** (6)

3. — *Évolution en fonction du temps de la magnésémie après injection de prostaglandines*

L'injection intrapéritonéale de PGE₁, PGE₂ et PGF_{2α} à la dose de 1 mg/kg chez des rats ♂ de 150 g a été suivie d'une prise de sang réalisée à des temps variables après l'injection (fig. 1) chaque prise de sang étant réalisée une fois seulement sur un lot de 6 animaux. On voit que la magnésémie maximale se situe environ une heure après l'injection pour les PGE; PGF_{2α} n'a eu aucun effet sur ce paramètre.

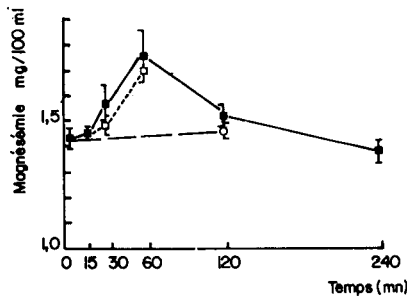


FIG. 1. — *Évolution en fonction du temps de la magnésémie du rat après injection de 1 mg/kg de prostaglandines*

Moyenne ± erreur type. T = témoins (○), PGE₁ (■), PGE₂ (□).
 Chaque point représente la moyenne de 6 rats

Plasma magnesium in rats sacrificed at different times after administration of PGE₁ or PGE₂

Each value represents the mean of 6 rats. Controls (○), PGE₁ (■) PGE₂ (□)

4. — *Effet des bloqueurs adrénérgiques α et β et de la démyélinisation surrénalienne sur l'hypermagnésémie provoquée par PGE₁*

Les caractéristiques de l'hypermagnésémie due aux PGE (intensité, délai d'apparition) étant voisines de celles obtenues par une injection de pilocarpine (RAYSSIGUIER et LARVOR, 1972 ; et données non publiées), nous avons étudié l'effet de différentes modifications du système sympathique (bloqueurs α et β, démyélinisation surrénalienne)

lation surrénalienne) sur l'hypermagnésémie provoquée par les PGE₁ afin de voir si le système neurovégétatif pouvait être également impliqué dans cette réaction.

Le tableau 3 montre que le propranolol (bloqueur β) ne modifie pas l'effet de la PGE₁, tandis que la phentolamine (bloqueur α) potentialise l'hypermagnésémie due à cette hormone.

TABLEAU 3

Effet d'un bloqueur α (Phentolamine) ou β (Propranolol) sur l'hypermagnésémie due à PGE₁

(Mêmes abréviations que tableaux 1 et 2)

Effect of previous injection of phentolamine (5 mg/kg) or propranolol (10 mg/kg) on hypermagnesemia after PGE₁

		Dose de PGE ₁		Signification de la différence 0-1 mg PGE ₁
		0	1 mg/kg	
Bloqueur adrénergique	0	1,40 ± 0,04 (6)	1,68 ± 0,05 (6)	**
	α Phentolamine (5 mg/kg)	1,43 ± 0,02 (6)	1,97 ± 0,10 (6)	**
	β Propranolol (10 mg/kg)	1,38 ± 0,02 (6)	1,69 ± 0,01	**
Signification de la différence 0 (α ou β)		α NS β NS	** NS	

TABLEAU 4

Effet de la démyéllination surrénalienne sur la magnésémie du Rat après injection de 1 mg/kg de PGE₁, intrapéritonéal

(mêmes abréviations que tableaux 1 et 2)

Magnesium after PGE₁ injection and effect of adrenal demedullation

		Opération préalable		
		Pseudo opérés	Démédullés	
Injection de PGE ₁	0	1,42 ± 0,03 (8)	1,41 ± 0,06 (8)	NS
	1 mg/kg	1,70 ± 0,04 (10)	1,45 ± 0,03 (8)	***
		***	NS	

Le tableau 4 montre que la démédullation surrénalienne empêche l'hypermagnésémie due à la PGE_1 d'apparaître.

Il y a donc une similitude étroite dans le mode d'action sur la magnésémie entre pilocarpine et PGE_1 , à l'exception de l'effet du propranolol, qui est inhibiteur pour la pilocarpine, mais non pour PGE_1 .

5. — *Relation dose réponse entre PGE_1 et magnésémie, avec ou sans potentialisation par la phentolamine*

La figure 2 montre que la courbe dose-réponse PGE_1 -hypermagnésémie a exactement la même pente en présence ou en l'absence de phentolamine. Celle-ci a donc un véritable effet potentialisateur et permet à la dose utilisée (5 mg/kg) de diviser par un facteur de 12 la quantité de PGE_1 nécessaire pour obtenir un certain effet hypermagnésémiant.

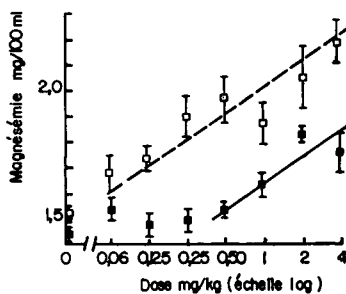


FIG. 2. — Courbe log dose-réponse de l'effet de la PGE_1 sur la magnésémie du rat, sans potentialisation (■) ou avec potentialisation par la phentolamine (□)
Moyenne \pm erreur type. Chaque valeur représente la moyenne de 6 rats

Effect of increasing doses of PGE_1 on plasma magnesium concentration in rats (■) and effect of previous injection of phentolamine (□)

Each value represents the mean of 6 rats

DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSIONS

Il apparaît donc une similitude remarquable entre le mode d'action sur la magnésémie du rat d'une injection de pilocarpine ou d'une injection de PGE_1 ou PGE_2 : les deux nécessitent la présence de la médullosurrénale et sont potentialisés par un bloqueur α adrénergique. La différence essentielle est qu'un bloqueur β adrénergique inhibe l'effet de la pilocarpine sans modifier celui des PGE .

Ce parallélisme dans l'action peut être relevé sur différents aspects de l'effet de ces substances sur le système sympathique : il y a hypersécrétion de catécholamines surrénaliennes aussi bien par perfusion de la glande avec la pilocarpine (DOUGLAS et POISNER, 1965) que par la PGE_1 (KAYAALP et TÜRKER, 1967, 1968) ; la PGE_2 a également une action complexe sur les neurones adrénergiques centraux (BERGSTRÖM *et al.*, 1973).

Au niveau tissulaire, la sécrétion de noradrénaline par les terminaisons nerveuses est localement inhibée par les PGE (STJÄRNE, 1973), mais cette inhibition peut être

levée par un bloqueur α adrénérique (STJÄRNE, 1973), ce qui n'est peut être pas étranger à l'effet de potentialisation de la phentolamine sur l'hypermagnésémie. Au cours de ces diverses expériences, les PGE_1 , PGE_2 ou $PGF_{2\alpha}$ n'ont eu aucun effet significatif sur la calcémie, ce qui est en accord avec BELIEL *et al.* (1973) en dépit de l'effet ostéolytique de PGE_2 sur l'os en culture (TASHJIAN *et al.*, 1972).

Reçu pour publication en juin 1974.

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement le Dr J. E. PIKE (The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, U. S. A.) de nous avoir fourni gracieusement les prostaglandines utilisées au cours de ces expériences.

SUMMARY

THE EFFECT OF PROSTAGLANDIN INJECTIONS ON PLASMA MAGNESIUM LEVEL IN THE RAT

Prostaglandins (PG) have been shown to stimulate bone resorption (TASHJIAN *et al.*, 1972). We have studied possible changes in plasma Mg concentration after PG injections in rats. Sherman rats of both sexes were used; they were given PG intraperitoneally or vehicle alone (dilute ethanol). Blood was collected by cardiac puncture. Plasma Mg and Ca were estimated by atomic absorption spectrophotometry and acetic acid by gas chromatography (REMESY, 1974). PGE_1 or PGE_2 (1 mg/kg) induced hypermagnesemia, no changes in calcemia, and a drop in acetic acid (table 1). $PGF_{2\alpha}$ had no significant effect on plasma Mg, Ca and acetic acid levels. Response to increasing doses of PGE_1 and time course of the hypermagnesian effect were investigated. A significant response could be obtained with 0.5 mg/kg PGE_1 (table 2) and the highest plasma magnesium level was observed one hour after injection (fig. 1). It has been shown that pilocarpine injection induces hypermagnesemia by stimulating the adrenal medulla and that this effect is inhibited by propranolol and potentialized by phentolamine (RAYSSIGUIER and LARVOR, 1972). The effect of PG on magnesemia was not affected by propranolol, but potentialized by phentolamine (fig. 2) and abolished by adrenalectomy (table 4). It is concluded that hypermagnesemia observed after PG or pilocarpine injection must be considered in relation to the ability of these drugs to increase medullo-adrenal secretion (KAYAALP and TÜRKER, 1967, 1968).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BERGSTRÖM S., CARLSON L. A., ORÖ L., 1964. Effect of prostaglandins on catecholamine induced changes in the free fatty acids of plasma and in blood pressure in the dog. *Acta Physiol. Scand.*, **60**, 170-180.
- BERGSTRÖM S., FARNEBO L. O., FUXE K., 1973. Effect of prostaglandin E_2 on central and peripheral catecholamine neurons. *Eur. J. Pharmacol.*, **21**, 362-368.
- BELIEL O. M., SINGER F. R., COBURN J. W., 1973. Prostaglandins: effect on plasma calcium concentration. *Prostaglandins*, **3**, 237-241.
- DOUGLAS W. W., POISNER A. M., 1965. Preferential release of adrenaline from the adrenal medulla by muscarine and pilocarpine. *Nature*, **208**, 1102-1103.
- INGLE D. M., GRIFFITH J. Q., 1963. Surgery of the Rat, in: *The rat in laboratory investigation*, 1 vol. 2^e édition, p. 434-451. FARRIS E. J. et GRIFFITH J. Q., editors, Publishers: HAFNER Publ. Co. New York.

- KAYAALP S. O., TÜRKER R. K., 1967. Release of catecholamines from the adrenal medulla by prostaglandin E₁. *Eur. J. Pharmacol.*, **2**, 175-180.
- KAYAALP S. O., TÜRKER R. K., 1968. Effect of hemicholinium (HC₃) on the catecholamine releasing action of prostaglandin E₁. *Eur. J. Pharmacol.*, **3**, 139-142.
- RAYSSIGUIER Y., LARVOR P., 1972. Hypermagnésémie et sécrétion médullo-surrénalienne. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.*, **12**, 479-491.
- REMESY C., DEMIGNE C., 1974. Determination of volatile fatty acids in plasma after ettranolic extraction. *Biochem. J.*, **141**, 85-91.
- STJÄRNE L., 1973. Dual alpha-adrenoceptor mediated control of secretion of sympathetic neurotransmitter : one mechanism dependent and one independent of prostaglandin E. *Prostaglandins*, **3**, 111-116.
- TASHJIAN A. H. JR, VOELKEL E. F., LEVINE L., GOLDBABER P., 1972. Evidence that the bone resorption-stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is prostaglandin E₂. *J. Exp. Med.*, **136**, 1329-1343.
-