

# Comportement muricide et carence magnésique expérimentale : action de la parachlorophénylalanine (PCPA)\*)

De P. Bac

Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques Chatenay — Malabry, France

## Zusammenfassung

Männliche OFA-Ratten entwickelten zu 100 % ein Killerverhalten gegenüber Mäusen nach Verfütterung einer Mg-Mangeldiät während 40 Tagen. Nach Behandlung mit 100 mg/kg Parachlorphenylalanin wurde dieses Verhalten bereits nach 20 Tagen beobachtet. Die Pathomechanismen werden diskutiert.

## Summary

Male OFA rats maintained on a magnesium deficiency diet during 40 days showed the mouse-killing response (muricide) in 100 % cases. That behavior may be achieved after only 20 days if 100 mg/kg of PCPA is injected. Analysis and discussion.

## Résumé

Le comportement muricide chez le rat OFA est obtenu dans 100 % des cas après une carence magnésique de 40 jours. Ce comportement peut être obtenu après 20 jours de carence seulement si l'on injecte 100 mg/kg de parachlorophénylalanine. Analyse et discussion du mécanisme.

## Introduction

Certains rats attaquent et tuent de façon spontanée toute souris mise en leur présence. Ce phénomène a été étudié sur le plan neurophysiologique par *Karli* [7] et sur le plan neuropharmacologique par *Goldberg* [2], *Horowitz* [3] sur l'animal normal. Par contre aucun travail n'a été effectué sur le rat carancé en magnésium.

On sait que l'administration de parachlorophénylalanine (PCPA), qui inhibe la synthèse de la 5-HT, augmente le comportement muricide [15], chez un rat normal. Son action sur le comportement d'un animal carencé en magnésium n'a pas été décrite.

Le but de cette étude est de :

1. Déterminer la durée de la carence magnésique afin que des rats OFA puissent présenter un comportement muricide.
2. Savoir si la parachlorophénylalanine, substance qui agit sur les neuromédiateurs est de

nature à exercer une action sur le comportement muricide des rats OFA carencés en magnésium.

## Matériel et méthodes

Le régime carencé en magnésium a été préparé au laboratoire et correspondait à celui de *Voskian* [14]. Il contenait 10 mg/kg de magnésium par kg. L'aliment témoin en contenait 1 g (sous forme de chlorure de magnésium) ce qui suffisait aux besoins quotidiens des animaux. Pour la préparation de ce milieu nous avons particulièrement veillé à la dose de thiamine. En effet il est connu qu'un régime carencé en thiamine induit un comportement muricide chez le rat [11].

Pour cette étude nous avons utilisé des rats mâles pesant  $80 \pm 6$  g au début de l'expérimentation. Ces animaux ont reçu l'un ou l'autre régime (carencé ou témoin) en quantité non limitée la boisson (sans limitation) était de l'eau distillée.

Pour le test muricide, effectué tous les 2 jours, nous avons introduit une souris (OF1 ♂, 25—30 g) dans la cage où se trouvait un rat OFA. Nous avons observé pendant 3 minutes le comportement du rat. Un «rat tueur» tuait la souris pendant la période de 3 minutes et dans le cas contraire il s'agissait d'un rat «non tueur».

La parachlorophénylalanine (PCPA) en solution dans l'eau gommeuse à 3 % a été administrée en intrapéritonéale à la dose de 100 mg/kg le 20<sup>ème</sup> jour de carence.

## Résultats

### 1. Comportement muricide et ration magnésique

#### a) Comportement muricide en fonction de la durée de la carence

Les animaux étaient répartis en deux groupes (carencé et témoin). Leur comportement muricide était examiné tous les 2 jours. Les résultats ont été regroupés au tableau 1. On retiendra que le chiffre supérieur figurant dans chaque case de ce tableau indique nombre de «rats tueurs», le

\*) Résultats présentés au 3<sup>e</sup> Symposium International sur le Magnésium, Baden-Baden, 22.—28. 8. 1981.

chiffre inférieur le nombre d'animaux utilisés. Le nombre de «rats tueurs» était faible ou nul jusqu'au 24<sup>ème</sup> jour. Ce nombre a augmenté à partir du 26<sup>ème</sup> jour. Au 40<sup>ème</sup> jour de carence tous les animaux avaient un comportement muricide.

Tab. 1: Comportement muricide en fonction de la durée de la carence. Le chiffre supérieur indique le nombre de «rats tueurs». Le chiffre inférieur le nombre de rats utilisés.

Durée de la carence	Témoins	Carences
0	0	0
	25	25
2—16	0	0
	25	25
16—20	0	0
	25	25
22	0	2
	25	25
24	0	2
	25	25
26	0	7
	25	25
28	0	10
	25	25
30	0	12
	25	25
32	0	15
	25	25
34	0	18
	25	25
36	0	20
	25	25
38	0	23
	25	25
40	0	25
	25	25

#### b) Correction du comportement muricide par le chlorure de magnésium

Pour cet essai nous n'avons utilisé, du fait du caractère agressif des animaux, que 5 rats OFA. Le chlorure de magnésium a été administré en solution dans l'eau distillée par sonde oesophagienne à la dose de 14 mg ( $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ ) par rat et par 24 h pendant une durée de 10 jours (ceci entre le 30<sup>ème</sup> et le 40<sup>ème</sup> jour de carence). Après ce traitement les animaux ne présentaient plus de comportement muricide.

#### 2. Action d'une injection unique de parachlorophénylalanine (PCPA)

Pour cet essai nous avons utilisé 15 rats OFA en limitant la carence magnésique à 20 jours. La parachlorophénylalanine à la dose de 100 mg/kg a été administrée en intrapéritonéale 24 h avant

le test. Les résultats ont été regroupés au tableau 2.

Tous les animaux carencés et traités par la parachlorophénylalanine avaient un comportement muricide. Les animaux témoins, traités de la même manière, présentaient 13,3 % de comportement muricide.

Tab. 2: Action de la parachlorophénylalanine (PCPA).

	Témoins	Carences
Parachlorophénylalanine (mg/kg IP 24 h avant le test)	100	100
Durée de la carence (j)	0	20
% de «rats tueurs»	13,3 %	100 %

#### Discussion

Au cours de cette étude nous avons montré qu'en modifiant la ration magnésique on pouvait obtenir 100 % de «rats tueurs» après 40 jours de carence et d'isolement. Nous avons également montré que ce comportement était bien lié à la carence magnésique puisque l'administration de chlorure de magnésium permettait de le supprimer.

Pour expliquer le comportement muricide du rat plusieurs auteurs ont invoqué une intervention des neuromédiateurs. *Karli* [6] notait que l'inhibiteur de la synthèse de la 5-HT, la parachlorophénylalanine, potentialisait le comportement muricide du rat. *Goldberg* et *Salama* [2] ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative de la concentration en nor-épinéphrine (NE) dans le cerveau postérieur, ni de la 5-HT dans le cerveau antérieur, mais qu'il y avait une augmentation de NE dans le cerveau antérieur des animaux tueurs. *Karli* [5—6], *Kulkarni* [9—10], *Horovitz* [3—4] ont montré que le comportement muricide du rat était sous le contrôle des noyaux amygdaliens où se trouve des neurones sécrétant de la sérotonine. *Onodera* et al. [11] ont montré qu'une carence en thiamine provoquait un comportement muricide chez le rat. Ce comportement muricide était différent de celui du rat non carencé en thiamine. En effet un «rat tueur» non carencé attaquait toujours la souris par la région cervicale, alors que le rat carencé attaquait par n'importe quelle partie du corps. Nous avons effectué la même constatation chez le rat carencé en magnésium. Ces mêmes auteurs ont montré que le comportement muricide du rat carencé en thiamine était sous la dépendance du système sérotoninergique.

On peut donc émettre deux hypothèses concernant le comportement muricide du rat carencé en magnésium.

Première hypothèse: la carence magnésique affecterait directement la teneur en sérotonine des noyaux amygdaliens. En faveur de cette hypothèse il faut rappeler que dans un travail antérieur nous avons montré que chez la souris carencée en magnésium il y avait une baisse importante de la sérotonine et de la NE cérébrale [1]. Deuxième hypothèse: la carence magnésique interviendrait sur le métabolisme de la thiamine. Toutefois nous ne pouvons proposer un mécanisme d'action.

On sait [8] que la parachlorophénylalanine inhibe la synthèse de la 5-HT en inhibant la tryptophane hydroxylase (in vitro) et que cette déplétion cérébrale en 5-HT se traduit chez le rat par une augmentation du comportement muricide. Ce comportement muricide est différent de celui du rat non traité par la PCPA [12]. En effet le rat traité par la PCPA attaque la souris, comme dans la carence magnésique, par n'importe quelle partie du corps. A noter que la dose de PCPA employée par plusieurs auteurs [12, 13] était nettement supérieure à celle que nous avons employée chez l'animal carencé en magnésium (350 mg/kg contre 100 mg/kg). Le fait qu'après une carence de 20 jours la PCPA permettait d'obtenir 100 % de «rats tueurs» souligne la grande sensibilité de l'animal carencé en magnésium à l'action de la parachlorophénylalanine.

## Remerciements

Tous les animaux utilisés dans ce travail nous ont été gracieusement fournis par les laboratoires Meram que nous tenons à remercier.

## Bibliographie

- [1] Bac, P.: Crise audiogène chez la souris selon la souche et le sexe: influence de la ration magnésique et des neuro-médiateurs. *Reprod. Nutr. Develop.* **21**, 3 (1981) 429—440.
- [2] Goldberg, M. E., Salama, A. I.: Norepinephrine turnover and brain monoamine levels in aggressive mouse-killing rats. *Bioch. pharmacol.* **18** (1969) 532—534.
- [3] Horovitz, Z. P., Ragazzino, P. W., Leaf, R. C.: Selective block of rat mouse-killing by antidepressants. *Life Sciences* **4** (1965) 1909—1912.
- [4] Horovitz, Z. P., Piala, J. J., High, J. P., Burke, J. C., Leaf, R. C.: Effects of drugs on the mouse-killing (muricide) test and its relationship to amygdaloid function: *Int. J. Neuropharmacol.* **5** (1966) 405—411.
- [5] Karli, P.: The Norway rat's killing response to the white mouse: an experimental analysis. *Behavior* **10** (1956) 81—103.
- [6] Karli, P., in: Garattini, S., Sigg, E. B. (eds.): *Biology of aggressive behavior*. Excerpta Medica Foundation — Amsterdam (1969).
- [7] Karli, P.: Données récentes sur les bases neurophysiologiques d'un comportement d'agression interspécifique du rat: *C. R. Soc. Biol.* **165**, 3 (1971) 492—498.
- [8] Kenneth Koe, B., Weissman, A.: P-chlorophénylalanine: A specific depletor of brain serotonin. *J. Pharmacol. Experi. Ther.* **154**, 3 (1966) 499—516.
- [9] Kulkarni, A. S.: Muricidal block produced by 5-hydroxytryptophan and various drugs. *Life Sciences* **7** (1968) 125—128.
- [10] Kulkarni, A. S., Rahwan, R. G., Bocknik, S. E.: Muricidal block induced by 5-hydroxytryptophan in the rat: *Arch. Int. Pharmacodyn.* **210** (1973) 308—313.
- [11] Onodera, K., Kisara, K., Ogura, Y.: Effect of 5-hydroxytryptophan on muricide response induced by thiamine deficiency. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **240** (1979) 220—227.
- [12] Paxinos, G., Burt, J., Atrens, D. M., Jackson, D. M.: 5-hydroxytryptamine depletion with parachlorophénylalanine: effect on eating, drinking, irritability, muricide and copulation. *Pharmacol. Bioch. Behav.* **6** (1977) 439—447.
- [13] Sheard, M. H.: The effect of p-chlorophénylalanine on behavior in rats: relation to brain serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid. *Brain Research* **15** (1977) 524—528.
- [14] Voskian, H.: Apports nouveaux à l'étude du magnésium en biologie. Thèse Doct. Pharm. (Etat), Paris, sér. E N° 204 pp (1979).
- [15] Welch, A. S., Welch, B. L. in: Eleftheriou, B. E., Scott, J. P., (eds.): *The physiology of aggression and defeat*. Plenon Pres, New York, Londres (1971) 91—142.

(Pierre Bac, Laboratoire de biologie animale appliquée, Faculté de sciences biologiques et pharmaceutiques, 1, rue Jean Baptiste Clément, F-92290 Chatenay Malabry).