

# Intoxication chronique au cuivre chez des agneaux lourds par l'eau d'abreuvement

Pascal Dubreuil, René Sauvageau

Les risques d'intoxication par le cuivre (Cu) sont aujourd'hui de plus en plus fréquents chez différents animaux (1). Compte tenu de leur métabolisme hépatique qui présente un aspect différent (2,3), les ovins sont de beaucoup plus sensibles à ce genre d'intoxication que les autres espèces. À cause des nombreux facteurs (oligoéléments, hérédité, stress, alimentation) influençant le métabolisme du cuivre chez le mouton, la physiopathologie de l'intoxication par le cuivre est très complexe (3,4,5,6,7). La condition peut se présenter sous deux formes différentes : l'intoxication primaire et l'intoxication secondaire au cuivre (1,6). L'intoxication primaire se rapporte principalement à l'intoxication aiguë, laquelle est la conséquence directe d'ingestion de sels de cuivre en très grande quantité et sur une courte période de temps (1) tandis que l'intoxication secondaire ou chronique est causée par l'ingestion de petites quantités de cuivre sur de longues périodes de temps. Dans les deux cas, une hémolyse intravasculaire accompagnée d'hémoglobinurie et d'ictère est notée (1,3).

Le présent cas décrit une intoxication chronique dans un groupe d'agneaux lourds de la Faculté de médecine vétérinaire de Saint-Hyacinthe où l'on soupçonne une contamination de l'eau d'abreuvement par la tuyauterie de cuivre comme source probable du métal.

En novembre, un agneau mâle de race croisée, âgé de huit mois et pesant près de 55 kg est retrouvé isolé du troupeau et en décubitus sternal dans un coin de l'enclos. Cet agneau faisait partie d'un groupe de huit sujets du même âge et tous gardés dans les mêmes conditions. Une semaine auparavant, ces agneaux avaient été introduits parmi un groupe de 15 brebis adultes. Tous ces agneaux étaient nés en mars et étaient nourris à la dérobée avec une moulée commerciale de type "début agneau" contenant 15 ppm de cuivre. En mai, ils ont eu accès au pâturage et le 25 juin, les agneaux ont été sevrés, traités contre les parasites avec de l'ivermectin à la dose de 200 µg/kg de poids corporel (PC) (Ivomec, MSD Agvet, Pointe-Claire, Québec) et les coccidies avec des sulfas à la dose de 250 mg/kg PC (Trisulfa G, AgriVet, Weston, Ontario), puis mis en réclusion totale jusqu'au 1<sup>er</sup> novembre dans le but d'en faire des agneaux lourds. Durant cette période, l'alimentation consistait en une moulée commerciale pour finition agneaux fournie *ad libidum* contenant 20 ppm de monensin sodique et 15 ppm de cuivre. Du

foin (0,25 kg de foin/jr/animal) et de l'eau étaient aussi disponibles et cette dernière était distribuée par le biais d'une canalisation de cuivre. Depuis le regroupement avec les brebis, cet agneau recevait comme alimentation principale du foin et un peu de moulée pour brebis contenant aussi 15 ppm de cuivre.

L'animal malade se tenait à l'écart du troupeau dans un coin de l'enclos et était fortement abattu. Par contre, il présentait un bon état d'éveil et se levait, se déplaçait assez rapidement mais présentait des signes d'ataxie. L'animal fut tout de suite hospitalisé. À ce moment, il était le seul sujet du lot à présenter ces signes.

Lors de l'entrée, son arrière-train était souillé de fèces molles mais de couleur normale. Sa température corporelle était de 40,1°C et ses fréquences cardiaque et respiratoire étaient respectivement de 78 et 60 à la minute et il ne présentait pas d'évidence clinique de déshydratation. Les muqueuses oculaire et buccale, de même que le plasma étaient fortement ictériques. À l'entrée, l'hématocrite était de 0.47 L/L et les protéines totales se situaient à 63 g/L. L'urine présentait une coloration rouge foncé presque brunâtre et son examen à l'aide d'un papier réacteur (Chemstrip 8, Boehringer Mannheim, Dorval, Québec) indiquait un pH légèrement acide (pH = 6,0) ainsi que la présence de glucose et d'hémoglobine en fortes quantités.

Le lendemain, l'hématocrite était à 0.34 L/L, les protéines totales à 61 g/L et le différentiel indiquait une leucocytose neutrophilique, une monocytopenie et une éosinopénie. Les paramètres biochimiques étaient normaux à l'exception d'augmentations du cuivre sérique, de l'activité de l'enzyme sorbitol déshydrogénase, du phosphore, du chlore et des bilirubines directe, indirecte et totale qui étaient toutes fortement élevées (Tableau 1). La sérologie s'est révélée négative à la leptospirose et la parasitologie n'a rien démontré d'anormal.

Lors de la troisième journée d'hospitalisation, l'hématocrite avait baissé à 0.27 L/L et les protéines totales marquaient 56 g/L; les données biochimiques, incluant le cuivre, étaient sensiblement les mêmes que celles du Tableau 1 à l'exception d'une augmentation de l'urée à 8.5 mmol/L et du P nous indiquant des signes d'insuffisance rénale. L'urine était toujours rougeâtre et produite en faible quantité et on y retrouvait de la bilirubine conjuguée en très haute quantité, alors que le glucose n'était plus détectable. Étant donné le peu de valeur de l'animal et la mauvaise évolution, ce dernier fut sacrifié afin de confirmer le diagnostic.

À la nécropsie, de l'ictère était présent au niveau des muqueuses oculaire et buccale, dans les tissus sous-cutanés, dans les graisses ainsi que sur les viscères. Le foie et les reins étaient de couleur pâle mais d'aspect bronzé. L'histologie révéla une hépatose diffuse se caractérisant par une dégénérescence marquée des hépatocytes avec une désorganisation des travées et une

Can Vet J 1993; 34: 428-430

Département de Médecine, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe (Québec) J2S 7C6 (Dubreuil); Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec, Laboratoire de Pathologie Animale, 3220, rue Sicotte, Saint-Hyacinthe (Québec) J2S 7X9 (Sauvageau).

**Tableau 1. Valeurs hématologique et biochimique au deuxième jour d'hospitalisation chez un agneau atteint d'intoxication par le cuivre**

	Unités	Valeurs obtenues	Normales
<b>Hématologie</b>			
Hématocrite	L/L	0.34	0.24-0.50
Hémoglobine	g/L	117	80-160
Érythrocytes	$\times 10^{12}/L$	9.19	0.80-16.0
VGM <sup>a</sup>	fL	36	23-48
CGMH <sup>b</sup>	g/L	344	310-340
Leucocytes	$\times 10^9/L$	18.2	4.0-12.0
Neutro seg	%, $\times 10^9/L$	69, 12.55	10-50, 0.7-6.0
Lymphocytes	%, $\times 10^9/L$	31, 5.64	40-75, 2.0-9.0
Parasites sanguins	nil		
<b>Biochimie</b>			
Protéines totales	g/L	61	60-80
Glucose	mmol/L	3.7	2.8-3.9
Urée	mmol/L	5.0	3.6-9.0
Calcium	mmol/L	2.72	2.50-3.00
Magnésium	mmol/L	0.84	0.74-0.95
Potassium	mmol/L	4.5	3.9-5.4
Sodium	mmol/L	147	139-152
Chlore	mmol/L	111	95-103
Phosphore	mmol/L	2.47	0.96-2.26
Cuivre	$\mu\text{g}/\text{dL}$	237.5	20-100
Sorbitol déshydrogénase	UI/L	53.1	< 15
Phosphatase alcaline	UI/L	360.5	< 150
Bilirubine totale	$\mu\text{mol}/L$	205.72	0-8
Bilirubine directe	$\mu\text{mol}/L$	76.75	0-5
Bilirubine indirecte	$\mu\text{mol}/L$	128.97	0-3

<sup>a</sup>VGM : Volume globulaire moyen

<sup>b</sup>CGMH : Concentration globulaire moyenne en hémoglobine

néphrose hémoglobinurique se caractérisant par la présence de cylindres hyalins dans la lumière tubulaire ainsi qu'une dégénérescence des cellules des tubules.

À partir d'un pool (50-50) d'organes (foie et reins), les quantités de cuivre retrouvées ont été de 86 ppm sur une base humide. Les quantités de cuivre retrouvées dans le foie et les reins lors d'intoxication devraient respectivement être plus de 150 et 15 ppm, ce qui représenterait plus de 82 ppm pour un pool d'organes (1,14). Un diagnostic clinique et pathologique d'empoisonnement par le cuivre fut alors posé.

Suite au diagnostic, le sérum des autres agneaux a été analysé afin d'en mesurer les niveaux de cuivre : les concentrations sériques se situèrent entre 82.1  $\mu\text{g}/L$  et 119.8  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . De plus, l'eau des différents abreuvoirs de l'animalerie a été analysée et comparée à l'eau du bâtiment principal de la Faculté, avec comme résultat que l'eau de l'édifice principal contenait 0.03 ppm de cuivre, alors que les cinq différents abreuvoirs échantillonnés contenaient entre 0.31 ppm et 1.16 ppm de cuivre. Durant les semaines qui ont suivi, trois autres moutons du même groupe sont morts et sur deux d'entre eux, on a retrouvé des lésions macro- et microscopiques compatibles avec une intoxication par le cuivre. À partir de ce moment, ce bâtiment n'a plus été autorisé comme bergerie.

La susceptibilité particulière des moutons au cuivre représente un des problèmes souvent rencontrés en élevage ovin. Souvent les éleveurs et les vétérinaires ne sont pas ou sont mal informés des risques de cette intoxication chronique à manifestation aiguë. Dans de tels cas, la morbidité peut atteindre 5%-20% et la mortalité 75%-90% (8,14). Cette condition peut parfois

être confondue avec de l'haemonchose, de l'entérotaxémie ou de la leptospirose (1,3). Par contre, dans les deux premières conditions, une mort subite sans ictère est rencontrée. Dans le cas de la leptospirose, on retrouve aussi de l'ictère, de l'hémoglobinurie, accompagnés d'une forte fièvre mais sans augmentation des concentrations sériques en cuivre et de plus, la visualisation de leptospires dans les tubules rénaux est assez facile à faire (1).

Dans la présente situation, il semble que malgré un apport alimentaire normal en cuivre, la source d'eau pourrait avoir été le facteur qui aurait favorisé la condition. Clegg et coll. (9) ont rapporté des cas d'intoxication chronique par le cuivre dans un seul de deux groupes de moutons ayant la même alimentation mais avec deux sources d'eau différentes dont l'eau du groupe affecté contenait des concentrations en cuivre similaires au cas présent. De plus, la teneur en cuivre de leurs aliments était aussi très semblable à la nôtre, soit 13 ppm; les temps d'exposition à la source de cuivre, soit moins d'un an, étaient aussi similaires au cas présent (9). L'eau fournie aux moutons de la Faculté provient du réseau normal d'aqueduc de la municipalité de Saint-Hyacinthe, laquelle y ajoute du chlore avant sa distribution. Ainsi, il pourrait se former des sels inorganiques de cuivre, principalement du chlorure de cuivre ( $\text{CuCl}_2$ ), qui serait jusqu'à quatre fois plus toxique que le sulfate de cuivre (1). La qualité de l'eau, son pH, sa dureté ou sa stagnation dans la tuyauterie pourraient expliquer les variations de quantité de cuivre en divers endroits de la tuyauterie.

L'ingestion répétée de faibles quantités de cuivre durant de longues périodes et le stockage dans diffé-

rents organes, dont le foie, suivi d'un relâchement massif du métal lors de période de stress provoquant la crise hémolytique aiguë sont caractéristiques de l'intoxication chronique (1,10). Il a été démontré que l'ingestion d'aussi peu que 15 ppm-20 ppm de cuivre durant près d'un mois pouvait s'avérer fatale pour un animal (10). Dans le présent cas, la prise alimentaire (eau + aliment) en cuivre s'estimait entre 25 mg et 40 mg/mouton/jour, dont près de 4 mg sous la forme de  $\text{CuCl}_2$ , ce qui aurait été suffisant pour provoquer une accumulation hépatique en cuivre (3). De plus, le fait de fournir du monensin dans la diète favorise l'accumulation hépatique du métal (11).

Le cuivre, tout comme n'importe quel autre oligo-élément, est en compétition pour son absorption au niveau du côlon. Aussi, de hauts niveaux alimentaires de fer et de molybdène en diminuent la déposition dans le foie (3,10), tandis que de hauts niveaux de zinc (métal peu toxique pour le mouton) dans la ration en favorisent l'élimination hépatique : le zinc favoriserait la synthèse hépatique d'une métalloprotéine ayant une forte affinité pour le cuivre (10).

Contrairement aux monogastriques, chez qui on en retrouve une importante concentration dans la bile (4,5), le foie des ruminants aurait beaucoup de difficulté à éliminer ce métal. Ainsi l'intoxication par le cuivre ne dépendrait pas nécessairement d'une prise alimentaire trop élevée mais tout simplement d'une carence en un autre oligoélément (1,4,10). Des agneaux nourris presque exclusivement de concentrés sont plus sujets à ce type d'affection car le foie de ces animaux, pour des raisons encore inconnues, tend à accumuler ce métal même lorsque fourni à des faibles concentrations durant des mois (2).

Les dommages hépatiques associés à l'accumulation du cuivre dans le foie peuvent être reliés à deux mécanismes : soit à la liaison du cuivre aux groupes thioles des membranes des lysozymes, ce qui les déstabilise (10) ou soit par liaisons directes avec les acides nucléiques (5,12), affectant ainsi la synthèse et le métabolisme cellulaire.

La crise hémolytique serait causée par l'action directe du cuivre sur le métabolisme du globule rouge. Il y aurait diminution d'activité de la glutathion peroxydase, et formation de méthémoglobine et de corps de Heinz (5). Cette atteinte de l'érythrocyte le rendrait soit immunogène et, à ce moment, les globules rouges seraient détruits à l'intérieur des vaisseaux suite à l'activation du complément, ou encore la présence de corps de Heinz les rendrait moins déformables et ils seraient alors détruits par le système réticulo-endothélial ou par hémolyse intravasculaire (5,10).

Le diagnostic de la condition se fait principalement d'après les signes cliniques (dépression, ictère marqué, hémoglobinurie, absence de fièvre, anémie plus ou moins marquée et mort en insuffisance rénale), pathologiques (ictère généralisé, le foie est de couleur brun jaunâtre, les reins sont tuméfiés et souvent noirâtres) et les concentrations de cuivre du foie et des reins lors de la crise hémolytique devraient être respectivement supérieures à 150 ppm et 15 ppm sur une base humide (3,5,10). De plus, les concentrations sériques lors de la crise devraient être entre 240  $\mu\text{g}/\text{dL}$  et 2000  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (14). Toutes ces conditions étaient présentes dans ce cas.

Le traitement de ces animaux est souvent décevant mais consiste en un traitement symptomatique et de support consistant en une fluidothérapie (prévention de la néphrose hémoglobinurique), transfusion sanguine seulement lors de signes sévères d'anoxie car la présence de nouveaux globules rouges et du cuivre peut intensifier l'hémolyse. L'administration d'agents chélateurs comme la pénicillanime, le dimercapto propanol (BAL) et le tétra-acétate éthylène diamine de calcium disodique (EDTA) s'est avérée très peu efficace (1,3,6,10).

L'emphase devrait être mise sur la prévention de la crise hémolytique chez les autres animaux du troupeau et à cette fin, on devrait chercher l'étiologie de la condition, éviter tous genres de stress, compléter la ration avec du molybdate d'ammonium (50 mg à 500 mg/jour) ou du sulfate de sodium (0.3 g à 1.0 g/jour) pendant trois semaines ou augmenter les concentrations alimentaires de zinc entre 220 mg et 420 mg/kg (1,3,13). La vérification d'un bon ratio molybdène : cuivre entre 1:6 et 1:10, et la présence de zinc, de fer et de soufre dans une ration contenant entre 8 ppm et 11 ppm de cuivre, devraient être en mesure de contrôler l'accumulation excessive du métal par le foie (3,4,10).

En conclusion, ce cas démontre que malgré un apport alimentaire normal en cuivre, il ne faut pas minimiser, dans certains cas, l'eau comme source de ce métal.

## Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier de leur collaboration les Drs Yvon Couture (Département de Médecine) et André Lagacé et Ernest Teuscher (Département de Pathologie) de la Faculté de Médecine vétérinaire de Saint-Hyacinthe. CVJ

## Références

1. Blood DC, Radostits OM, Henderson JA. *Veterinary Medicine*. 6th ed. London: Baillière Tindall, 1983 : 1310.
2. Todd JR. Chronic copper toxicity of ruminants. *Proc Nutr Soc* 1969; 28 : 189-198.
3. Hubbs R, Oehme PW. Understanding chronic copper poisoning in sheep. *Bov Pract* 1982; 3 : 15-22.
4. Underwood EJ. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*. 4th ed. New York and London: Academic Press, 1977 : 545.
5. Nederbragt H, van den Ingh TSGAM, Wensvoort P. Pathobiology of copper toxicity. *Vet Q* 1984; 6 : 179-185.
6. Tait RM, Krishnamurte CR, Gilchrist EW, MacDonald K. Chronic copper poisoning in feeder lambs. *Can Vet J* 1971; 12 : 73-75.
7. Gopinath C, Howell JMcC. Experimental chronic copper toxicity in sheep. *Res Vet Sci* 1975; 19 : 35-43.
8. Jensen R, Swift BL. *Diseases of Sheep*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982 : 312.
9. Clegg MS, Casey SM, Keen CL. Waterborne copper toxicity in sheep. *Agri-Pract* 1986; 7 : 19-22.
10. Soli NE. Chronic copper poisoning in sheep. *Nord Vet Med* 1980; 32 : 75-89.
11. Elsasser TH. Potential interactions of ionophore drugs with divalent cations and their function in the animal body. *J Anim Sci* 1984; 59 : 845-853.
12. Novello F, Sterpe F. The effects of copper and other ions on the ribonucleic acid polymerase activity of isolated rat liver nuclei. *Biochem J* 1969; 111 : 115-119.
13. Bremmer I, Young BW, Mills CF. Protective effect of zinc supplementation against copper toxicosis in sheep. *Br J Nutr* 1976; 36 : 551-561.
14. Smith BP. *Large Animal Internal Medicine*. 1st ed. St. Louis, Missouri: CV Mosby, 1990.