



HAL
open science

LE CUIVRE CHEZ LES RUMINANTS. UNE REVUE

N. Auza

► **To cite this version:**

N. Auza. LE CUIVRE CHEZ LES RUMINANTS. UNE REVUE. Annales de Recherches Vétérinaires, 1983, 14 (1), pp.21-37. hal-00901397

HAL Id: hal-00901397

<https://hal.science/hal-00901397>

Submitted on 11 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

LE CUIVRE CHEZ LES RUMINANTS. UNE REVUE

N. AUZA

*Laboratoire de Biochimie, Ecole Nationale Vétérinaire,
23, chemin des Capelles, 31076 Toulouse, France*

Summary

COPPER IN RUMINANTS. A REVIEW. — In ruminants, copper is absorbed in the first parts of the intestine. Mainly transported by ceruloplasmin, it concentrates in the liver ; then it is eliminated by feces, bile, urine and milk. Copper intoxications are relatively rare. On the contrary, deficiencies are more frequent : they are due to a shortage of alimentary supply or to a competition with molybdenum and/or sulphate. These deficiencies induce the inhibition of copper-enzymes determining mainly troubles of hair pigmentation, reproduction and hematopoiesis. These troubles can be prevented or cured by the administration of copper salts.

Utilisé en thérapeutique humaine depuis la 18^e dynastie égyptienne (1550 avant J.C. environ) (Whitehouse et Walker, 1978), le cuivre a suscité et suscite encore nombre de travaux en pathologie tant humaine que vétérinaire.

Chez les animaux domestiques, si les intoxications relativement peu fréquentes n'ont qu'une importance économique limitée, il n'en est pas de même des carences et sub-carences qui affectent à la fois la santé de l'animal et ses productions, tout particulièrement chez les ruminants.

La littérature scientifique consacrée à cet oligoélément étant dispersée, il nous a paru souhaitable d'en réaliser une synthèse ainsi articulée : après avoir présenté le métabolisme physiologique du cuivre chez les ruminants, nous envisagerons successivement les perturbations liées aux intoxications et aux carences.

1. Historique

Après que Meissner en 1817 ait établi la présence de cuivre dans les végétaux, Devergie et Henri en 1838 (Cité par Sass-Kortsak, 1965) montrèrent que cet élément existait aussi dans les tissus des vertébrés.

Ce n'est qu'en 1928 que Hart *et al.* établirent que le cuivre est un facteur alimentaire essentiel chez le rat. En pathologie animale, Sjollem (1933) en Hollande a ouvert la voie à l'étude de la carence en cuivre en montrant le rapport de certains facteurs agronomiques avec l'apparition de ce qu'il appelait la « Maladie de la Réclamation ». Des travaux similaires étaient aussi poursuivis dans divers pays : en Australie avec la « Falling Disease » des bovins (Bennetts, 1932), l'Ataxie Enzootique des agneaux (Bennetts et Chapman, 1937) et la « Maladie de

la Côte » liée à une carence en cuivre et cobalt ; Etats-Unis avec la « Maladie du Sel » (Blood et Henderson, 1976) ; Nouvelle-Zélande ; Suède ; Argentine ; Pérou, etc. En France, Bellanger *et al.* (1970) après Duval (1963) montrèrent l'existence de cette affection dans les régions à sol gréseux pauvre en cuivre de Bretagne, Basse-Normandie et Bas-Maine. Une étude de Lemand *et al.* (1969) devait aussi établir en Limagne des sub-carences en cuivre conduisant à des retards de croissance. Plus récemment, Sanders (1980) à la suite des observations de Cunningham (1950) a établi les bases de la carence en cuivre conditionnée par l'excès de molybdène produisant en particulier l'« Ataxie Néonatale Bovine ».

2. Le cuivre et son métabolisme

2.1. Apports

Selon le type d'alimentation, les animaux reçoivent le cuivre directement à partir de l'herbe et/ou avec les compléments de la ration. Le cycle de cet élément passe par la mobilisation à partir de réserves géochimiques vers le sol, les plantes et les animaux herbivores ; le cuivre retourne au sol par les excréments des animaux et, après un métabolisme microbien, est réutilisé par la plante (Allaway, 1968 ; Cox, 1979 ; Reid et Horvath, 1980) (fig. 1).

Les teneurs moyennes des sols varient de 10 à 100 mg/kg MS (Drouineau et Mazoyer, 1962) et celles de l'herbe de 5 à 10 mg/kg MS (Lemand, 1970). Par contre, dans certains aliments

des ruminants, la teneur en cuivre peut être bien supérieure comme on peut le constater dans le tableau 1 (Declaire et De Cat, 1980). Chez les ovins qui sont plus sensibles (Lorgue et Gastellu, 1981), la supplémentation en cuivre peut dans certains cas déterminer des troubles. Les réglementations française et européenne prévoient de limiter à 50 mg/kg MS au maximum la teneur en cuivre des aliments composés complets pour ovins et bovins (Declaire et De Cat, 1980). Ces teneurs paraissent excessives, surtout pour les ovins, et en France, le Service de la Répression des Fraudes et du Contrôle de la Qualité fixe les valeurs plus basses suivantes (Soyeux, 1980) :

— bovins : 15 mg/kg MS d'aliment composé complet.

— ovins : 10 mg/kg MS d'aliment composé complet.

Ces dernières valeurs sont voisines de celles recommandées par l'Agricultural Research Council (1965) : bovins 10 mg/kg MS et ovins 5 mg/kg MS.

2.2 Absorption du cuivre

L'absorption du cuivre prend place dans les premiers segments de l'intestin grêle -duodénum- et début du jéjunum (Owen, 1964 ; Sternlieb, 1967 ; Marceau, 1979). Ces faits sont confirmés par l'apparition rapide de radioactivité dans le sang après administration de ^{64}Cu (Owen, 1964). Expérimentalement, après administration gastrique ou jéjunale de $^{64}\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, l'absorption est principalement sanguine : pendant le premier quart d'heure, la concentration

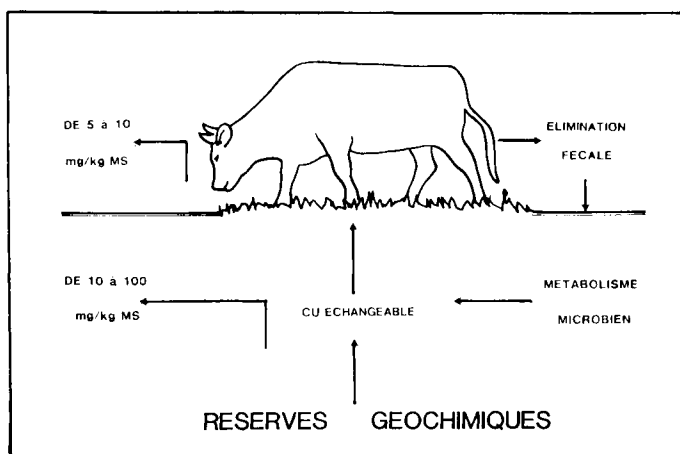


Fig. 1. — Cycle du cuivre.

Tableau 1. — Concentration moyenne en cuivre de divers aliments pour bovins et ovins (mg/kg de ms)

Aliments	Concentration moyenne en cuivre (mg/kg de MS)
Paille de blé	2,1 — 2,7
Paille d'orge	2,3 - 4,7
Avoine (grains)	3,5
Blé	4,4
Féverole	13,8
Maïs	2,3
Pois	7,2
Orge	4,1
Seigle	4,5
Luzerne déshydratée	4,5
Pulpes de betteraves	4,6
Tourteaux d'arachide	14,5
Tourteaux de colza	5,5
Tourteaux de lin	21,0
Tourteaux de soja	17,1
Tourteaux de tournesol	29,1
Drêches	22,2
Farine de viande	9,1
Levure de distillerie	79,0
Son	11,7

du cuivre est dix fois plus élevée dans le sang que dans la lymphe (Sternlieb *et al.*, 1967).

L'absorption dépend de la forme chimique de l'élément, ainsi a-t-on par ordre décroissant : $\text{CuCO}_3 > \text{Cu}(\text{NO}_3)_2 > \text{CuSO}_4 > \text{CuCl}_2 > \text{Cu}_2\text{O} > \text{CuO}$ (poudre) $> \text{CuO}$ (solide) $> \text{Cu}$ (fil électrique) (Chapman et Bell, 1963).

Le mécanisme d'absorption du cuivre par la paroi intestinale reste peu connu. Il semble qu'il fasse intervenir (fig. 2) :

- soit une liaison avec divers acides aminés, en particulier l'histidine (Burch *et al.*, 1975 ; Favier *et al.*, 1979),
- soit une liaison avec des protéines vectrices, principalement la métallothionéine (Crampton *et al.*, 1965 ; Evans, 1973),
- soit un gradient de concentration de Cu^{++} ionisé, entre lumière intestinale et sang. (Mills, 1954 et 1955).

De plus, la régulation du passage du cuivre à travers la paroi intestinale semble faire intervenir une « protéine de faible masse moléculaire liant le cuivre » (low-molecular-weight-copper-binding-protein) (Evans et Le Blanc, 1976) dont la synthèse serait induite par la présence de cuivre dans le tube digestif. Ces faits, en particulier la liaison à certains acides aminés, rendent probablement compte des interférences de la ration alimentaire dans l'absorption du

cuivre en fonction de la stabilité des complexes formés.

Par ailleurs, les différents constituants minéraux et organiques de la ration peuvent modifier l'absorption : ainsi le cuivre de l'herbe est-il sous forme d'un complexe organique hydrosoluble plus absorbable (Mills, 1980). Nous envisagerons ultérieurement toute l'importance de la compétition avec le molybdène. En outre, la digestibilité apparente du cuivre diminue avec l'âge (Suttle, 1973), de 71 % à 28 j, elle décroît à 47 % deux semaines avant le sevrage et 10,8 % deux semaines après le sevrage chez les agneaux ; ces résultats sont en accord avec ceux de Lamand (résultats non publiés) chez les agneaux sevrés.

2.3. Distribution

Après absorption, le cuivre sanguin est partagé entre les érythrocytes et le plasma :

- dans les érythrocytes : la pénétration du cuivre est très rapide. Chez les bovins on a isolé une érythrocupréine, protéine renfermant 0,34 % de cuivre (Mann et Keilin, 1939) et ayant la fonction d'une superoxyde dismutase (McCord et Fridovich, 1969). Par ailleurs, dans ces mêmes cellules, le cuivre lié aux acides aminés constitue un pool de réserve pour la

synthèse de la superoxyde dismutase (Favier *et al.*, 1979),

— dans le plasma : le cuivre n'existe jamais libre mais est lié :

a) à des acides aminés (Cartwright et Wintrobe, 1964) : forme diffusible du cuivre résultant d'une complexation préférentielle par l'histidine, la thréonine ou la glutamine. Cette fraction quantitativement limitée est qualitativement très importante, puisqu'elle permet les échanges de cuivre notamment avec le foie,

b) à des protéines (Fischer, 1975) : albumine et céruloplasmine principalement. La fraction liée à l'albumine est proche de la précédente car en équilibre dynamique avec elle. La céruloplasmine est une α_2 globuline fixant fortement six à huit atomes de cuivre non interchangeables (Poillon et Bearn, 1966 ; Foulhoux, 1973a ; Frieden, 1980). Elle contient environ 95 % du cuivre plasmatique et est synthétisée par le foie. La céruloplasmine présente une activité oxydase liée à la teneur en cuivre du plasma (Holmberg, 1944). L'importance de cette protéine est probablement du même ordre que chez l'homme où son absence congénitale déter-

mine la Maladie de Wilson dont on ne connaît pas d'équivalent chez l'animal (Hardy *et al.*, 1979).

Chez bovins et ovins, la cuprémie physiologique est de 0,93 mg/l et 0,91 mg/l respectivement selon Underwood (1977), et en France les valeurs moyennes pour les deux espèces sont de 0,80 à 1,2 mg/l. Cette valeur est accrue lors d'exercices violents chez les ovins (Dick, 1954). A partir du sang, le cuivre diffuse vers divers organes mais est concentré principalement dans le foie (Dick, 1951 ; Evans, 1977).

2.3.1. Foie

Le cuivre arrive au foie par le système porte principalement sous forme d'Histidine-Cu-Albumine (Lan et Sarkar, 1971). Il y est rapidement incorporé à la céruloplasmine, une partie étant éliminée par voie biliaire (Hazelreig *et al.*, 1966). Lors de l'administration de ^{67}Cu -Céruloplasmine on a pu montrer que le cuivre est transféré à d'autres protéines telles la superoxyde dismutase ou la cytochrome oxydase ; avec ^{64}Cu -albumine, il a été établi que le cuivre se fixait dans le foie à diverses protéines cytosoliques de $\text{PM} < 10\,000$ (Marceau et Aspin, 1973). Par

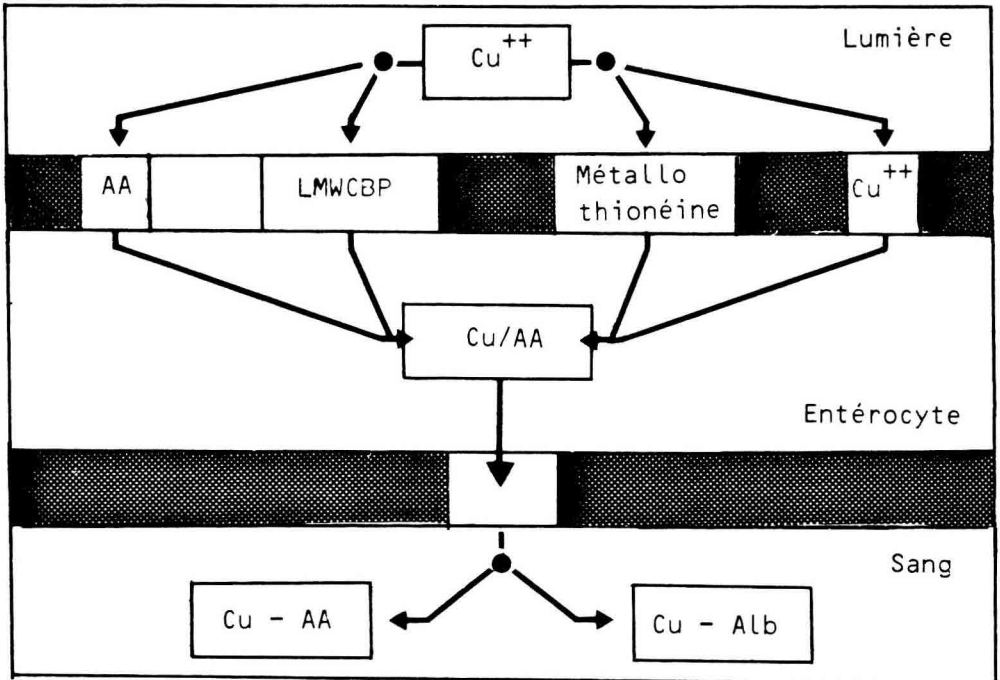


Fig. 2. — Absorption intestinale du cuivre

Tableau 2. — Principales enzymes cupro-dépendantes

Enzyme	Source	Référence
Céruloplasmine	Plasma	Holmberg et Laurell (1948)
Tyrosinase	Mélanome et Peau	Pomerantz (1963)
Cytochrome oxydase	Mitochondrie	Kuboyama <i>et al.</i> (1972)
Superoxyde dismutase	Erythrocytes et cœur	Keele <i>et al.</i> (1971)
Lysyl oxydase	Aorte et cartilage	Pinnel et Martin (1968), Harris <i>et al.</i> (1974)
Diamine oxydase	Rein	Mondovi <i>et al.</i> (1967)
Spermine oxydase	Plasma bovin	Underwood (1971)
Uricase	Foie et rein	Mahler <i>et al.</i> (1956)
Dopamine- β -hydroxylase	Glande surrénale	Friedman et Kaufman (1965)
Tryptophane dioxygenase	Foie	Brady <i>et al.</i> (1972)

ailleurs, la majeure partie du cuivre stocké dans le foie le serait sous forme de complexe avec une « protéine de faible masse liant le cuivre » (low-molecular-weight-copper-binding-protein) hépatique (Evans *et al.*, 1975 ; Winge *et al.*, 1975) dont la biosynthèse semble réglée par le taux de cuivre cellulaire (Premakumar *et al.*, 1975). En outre, chez les nouveaux-nés, on a isolé une « protéine mitochondriale néonatale » (neonatal-mitochondrial-protein) hépatique contenant 4 % de cuivre (Porter *et al.*, 1962).

Cette intense capture de cuivre par le foie, détermine une forte concentration de cet élément dans l'organe : 100 à 400 mg/kg MS chez les bovins et les ovins dans des conditions d'alimentation satisfaisantes. Les teneurs peuvent varier en fonction de l'espèce (Underwood, 1977), de l'âge (Evans, 1971, 1973) et de la composition de la ration (Bennetts *et al.*, 1942 ; Barlow *et al.*, 1960) ainsi que lors de différents troubles pathologiques (Peek, 1971 ; Patterson *et al.*, 1974 ; Doyle *et al.*, 1977 ; Allen *et al.*, 1979 ; Croker *et al.*, 1979 ; Hallmans et Lithner, 1980 ; Behari *et al.*, 1981 ; Garcia-Ligero *et al.*, 1981). Par contre, le sexe ne détermine pas de variations du stockage hépatique du cuivre (Underwood, 1977).

2.3.2. Autres tissus

Dans les autres tissus de l'organisme, la concentration en cuivre est très variable et il n'y a que peu de travaux consacrés à sa distribution chez les ruminants ; l'élément est inclus dans la structure de diverses protéines cellulaires (Sass-Kortsak, 1965). On peut schématiquement distinguer trois groupes d'organes en fonction de leur concentration en cuivre :

- a) Organes à faible concentration : hypophyse, thyroïde, thymus, prostate, ovaire, testicule.
- b) Organes à moyenne concentration : pancréas, peau, muscle, rate, os.
- c) Organes à forte concentration : foie, cerveau, rein, cœur.

Dans certains organes, la concentration en cuivre dépend de l'apport alimentaire : rein, rate, encéphale. Dans les yeux, le cuivre est plus concentré dans les structures pigmentées où il intervient dans la synthèse de mélanine (Underwood, 1977).

2.4. Rôles biologiques du cuivre

Le cuivre joue un rôle très important comme cofacteur enzymatique (Malkin et Malmström, 1970) : certaines enzymes sont strictement cupro-dépendantes (Marceau, 1971 ; O'Dell, 1976 ; Foulhoux, 1973b). En outre, le cuivre paraît intervenir dans des mécanismes encore mal connus. Les principales enzymes cupro-dépendantes sont données dans le tableau 2. — La céruloplasmine découverte en 1948 par Holmberg et Laurell (1948, 1951) est une glycoprotéine (Denko et Gabriel, 1981) de PM 132 000 migrant à l'électrophorèse avec les α_2 globulines (Frieden, 1979, 1980). Elle présente une activité oxydasique vis-à-vis de différents substrats naturels tels que acide ascorbique, adrénaline, noradrénaline, sérotonine, DOPA ou dopamine pour laquelle, elle présente la plus forte affinité. *In vitro*, elle catalyse aussi l'oxydation de différentes amines aromatiques telles que la paraphénylène-diamine (PPD) (Sass-Kortsak, 1965 ; Foulhoux, 1973a). Par l'intermédiaire de la céruloplasmine, le cuivre joue un

rôle essentiel dans le métabolisme du fer depuis son absorption jusqu'à son transport par la transferrine et son utilisation (Osaki *et al.*, 1966, 1971 ; Chan et Rennert, 1980).

— La polyphénol-oxydase ou tyrosinase, dans les cellules synthétisant de la mélanine, catalyse l'oxydation de la tyrosine en DOPA et celle de la DOPA en DOPA-quinone, précurseur de la synthèse des mélanines (Lerner *et al.*, 1950 ; O'Dell, 1976).

— La cytochrome c oxydase est un complexe multimoléculaire renfermant notamment des cytochromes a et a₃ et un atome de cuivre par molécule d'hème. Cette enzyme permet la dernière étape des transferts d'électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale et la réduction de l'oxygène.

— La superoxyde dismutase, d'abord connue sous les noms d'hémocupréine, érythrocupréine et cérébrocupréine (Hassan, 1980) dissocie le peroxyde d'hydrogène et l'anion en superoxyde O₂⁻ en oxygène moléculaire (McCord et Fridovich, 1969). On connaît deux formes de cette enzyme : cytosolique et mitochondriale. La forme cytosolique contient des ions Cu⁺⁺ et Zn⁺⁺. Alors que la dernière n'a qu'un rôle structural, le cuivre participe à l'action catalytique (Hassan, 1980). Au plan biologique, cette enzyme interviendrait comme modulatrice des réactions inflammatoires en détruisant les anions superoxydes produits lors de la phagocytose (Richardson, 1976).

— La mono amine oxydase, intervient dans la dégradation des catécholamines et de la sérotonine ; de plus, elle participe à la synthèse de la desmosine (à partir de la lysine) donc à l'établissement des ponts transverses des filaments d'élastine (Harris et O'Dell, 1974).

— La lysyl oxydase, découverte par Pinnell et Martin (1968) dans les cartilages embryonnaires humains participe à l'élaboration des ponts dans les structures du collagène et l'élastine. L'activité de cette enzyme dépend du cuivre (Siegel *et al.*, 1970 ; Harris *et al.*, 1974) et du phosphate de pyridoxal (Murray et Lerene, 1977).

Par ailleurs, sont également cupro-dépendantes : spermine, flavin-enzyme I, benzylamine oxydase, ferroxidase II, etc.

2.5. Élimination du cuivre

Le cuivre est principalement éliminé par voies fécale et biliaire et à moindre degré par voies urinaire et mammaire.

2.5.1. La voie fécale

Elle est la voie majeure d'élimination du cuivre : il s'agit d'un pourcentage élevé du cuivre alimentaire qui n'a pas été absorbé ainsi que d'une faible quantité de cuivre provenant de la desquamation des cellules (Klaassen, 1976 ; Favier *et al.*, 1979 ; Mills, 1980) ; s'y rajoute le cuivre éliminé par voie biliaire.

2.5.2. La voie biliaire

La voie biliaire (Jennet *et al.*, 1962 ; Farven et Mistilis, 1967 ; Lindquist, 1969 ; Burch *et al.*, 1975) participe pour 8 à 10 % à l'élimination du cuivre capté par le foie, il s'agit d'un processus actif mettant en jeu les lysosomes (De Duve, 1969) et se faisant contre un gradient de concentration : il en résulte une concentration biliaire vingt fois supérieure à la concentration plasmatique (Burch *et al.*, 1975). Dans la bile, les formes du cuivre sont discutées : le cuivre n'y est pas libre mais serait lié à des acides aminés (Evans et Cornatzer, 1971 ; Evans, 1973) ou aux acides biliaries (Lewis, 1973).

2.5.3. La voie urinaire

Elle est très faible et ne représente qu'environ 2 % du cuivre absorbé. Il s'agit avant tout de cuivre lié à des acides aminés qui ne sont pas réabsorbés par le rein (Owen, 1964).

2.5.4. La voie mammaire

Elle a une importance variable selon le stade de la lactation (Schwartz *et al.*, 1981) et la concentration moyenne du lait des bovins et ovins est comprise entre 0,10 à 0,20 mg/l ; mais cette teneur varierait de 0,2 à 0,6 mg/l au début de la lactation à 0,04 à 0,16 mg/l en fin de lactation (Underwood, 1977).

La teneur en cuivre du colostrum chez les ruminants est plus importante que la concentration moyenne du lait, puis elle diminue progressivement vers la fin de la période colostrale. Chez la brebis, la teneur en cuivre du colostrum 4 h après la mise bas est de 1,178 mg/kg et de 0,532 mg/kg six jours après. Chez les bovins Frisons, ces valeurs sont respectivement 0,300 mg/kg et 0,050 mg/kg (De Maria, 1978).

3. Toxicité du cuivre

3.1. Causes de l'intoxication

3.1.1. Intoxication expérimentale

Les veaux sont plus sensibles que les adultes. L'administration d'aliments contenant 300 ppm de cuivre détermine des symptômes d'intoxica-

tion (Weiss *et al.*, 1968) ; il en est de même avec du lait contenant 115 mg/kg MS de cuivre (Neathery et Miller, 1977). Chez un taureau de 225 kg, une dose quotidienne de 5 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ détermine une toxicité chronique mortelle en 122 jours (Declaire et De Cat, 1980) : après une première phase asymptomatique avec accumulation hépatique de cuivre apparaissent des symptômes d'hémolyse, d'ictère et d'hémoglobinurie.

3.1.2. Intoxication naturelle

Elle est liée à un apport trop important résultant soit de fortes teneurs en cuivre du sol et des pâturages (Todd et Gracey, 1959 ; Suttle, 1977 ; Stogdale, 1978) soit de suppléments excessives des régimes (Hill, 1977) soit de traitements trop fréquents par voie parentérale (McC. Howell et Gopinath, 1977) soit de trop faibles concentrations en molybdène des sols et pâturages. Les ovins étant plus sensibles que les bovins, la distribution d'aliments supplémentés pour bovins peut déterminer des troubles chez les moutons (Wolter, 1975 ; Soli et Froslic, 1977) et, selon Lamand (1981), la limite de toxicité chez l'agneau est voisine de 15 mg/kg MS. Par ailleurs, certains végétaux peuvent accumuler de fortes concentrations de cuivre ; surtout dans les zones à sols acides : ainsi, *Trifolium subterraneum* (Underwood, 1977), peut-il renfermer jusqu'à 10 ou 15 mg/kg MS de Cu et seulement 0,1 à 0,2 mg/kg MS de molybdène : il en résulte des concentrations hépatiques pouvant atteindre 1 000 mg/kg MS. Par ailleurs, le cuivre stocké dans le foie peut être libéré de manière massive à la suite d'ingestion d'alcaloïdes hépatotoxiques comme l'héliotrine ou la lasiocarpine ; un effet analogue peut résulter de stress qui libèrent également du cuivre hépatique.

3.2. Manifestation de l'intoxication

3.2.1. Clinique

Les symptômes sont identiques quelle que soit la cause naturelle ou expérimentale de l'intoxication. Les animaux refusent toute nourriture ; apathiques, ils se couchent sur le flanc et présentent des contractions musculaires spasmodiques. Les muqueuses prennent une coloration brun-jaune ; les fréquences cardiaque et respiratoire sont très élevées et en un à deux jours l'animal peut succomber par asphyxie. Expérimentalement, l'injection par voie sous-cutanée de 100 mg d'amino acétate de cuivre à des bovins de 10 mois, carencés en cuivre détermine des signes d'intoxication dès la dixième minute : outre les symptômes précé-

dents, on observe une salivation intense, une incoordination motrice déterminant la chute du sujet et son maintien en décubitus latéral pendant deux à trois heures ; au-delà, les animaux récupèrent spontanément. Le même traitement ne provoque aucun symptôme chez des animaux non carencés (Auza, non publié).

3.2.2. Biochimie

Au début de l'intoxication, on observe une forte élévation du cuivre érythrocytaire qui double même dans la deuxième phase ; dans les globules rouges, le cuivre inhiberait la synthèse de l'ATP en se fixant sur les fonctions thiols de l'ATP-ase et même celles de la glucose-6-phosphatase (Metz, 1969 ; Boulard *et al.*, 1972 ; Silvertsen, 1980). Par ailleurs, chez les ovins, outre une fréquente neutrophilie, on observe une augmentation de TGO (Hill, 1977), SDH, GLD, LDH et arginase (Ishmael *et al.*, 1972) ; les souffrances musculaires et cérébrales déterminent aussi des augmentations de CK (Gooneratne et McC. Howell, 1980) ; dans les cellules de Kuppfer du foie, la PAL augmente avant la crise hémolytique.

3.3. Diagnostic

Outre l'observation des symptômes, il repose sur des éléments biochimiques et/ou anatomo-pathologiques.

3.3.1. Biochimie

On peut se fonder principalement sur l'accroissement du cuivre hépatique et selon Marschang *et al.* (1980) aussi sur le cuivre plasmatique, bien que ce dernier paramètre soit moins significatif. Une diminution de l'hématocrite et une hémoglobinurie sont souvent associées.

3.3.2. Anatomo-pathologie

Les tissus sont colorés en jaune à brun sale ; le foie est hypertrophié (Gooneratne *et al.*, 1980) et porte des taches rouges en surface ; les reins sont congestionnés. Au plan microscopique, les lésions hépatiques sont celles d'une cirrhose avec dégénérescence et nécrose centro-lobulaires ; dans le rein, les lésions de dégénérescence et nécrose affectent principalement les cellules épithéliales des tubules proximaux ; dans le cerveau, on a observé une transformation spongieuse avec vacuolisation intramyélinique et des altérations de la structure des astrocytes (Morgan, 1973).

3.4. Traitement

Avant la crise d'hémolyse, il est possible de réduire considérablement les apports de cuivre

en mettant les animaux au pâturage sur une herbe jeune dont le cuivre est moins digestible ou en distribuant un fourrage pauvre en cuivre (Lamand, 1981). Les stocks hépatiques peuvent être déprimés par la supplémentation de la ration avec du soufre et du molybdène. Une addition de 13 mg de molybdène (sous forme de molybdate d'ammonium) et de 3 g de soufre (en fleur) par kg MS peut être utilisée pendant 12 semaines (Lamand *et al.*, 1980).

4. Carence en cuivre

4.1. Causes de la carence

Les carences en cuivre peuvent être primaires ou secondaires.

4.1.1. Les carences primaires

Elles sont liées à l'ingestion d'une quantité de cuivre insuffisante pour couvrir les besoins de l'animal (Ferrando, 1971).

4.1.2. Les carences secondaires

Elles sont dues à un certain nombre d'éléments interférant avec le métabolisme du cuivre que ce soit au niveau de l'absorption ou de l'utilisation métabolique. Quelques interférences dues à un excès de molybdène et de sulfates sont connues (Allcroft, 1952 ; Dick, 1954 ; Allaway, 1968 ; Pope, 1971) et semblent relativement rares et très localisées en France (Lamand, 1978c).

4.1.2.1. Interactions dans la relation sol/plante/animal

Beeson et Matrone (1976) ont montré que les sols riches en molybdène sont surtout des sols mal drainés avec de fortes concentrations de matières organiques (Maynard, 1979) ; le molybdène du sol sous forme d'ion MoO_4^{2-} est plus ou moins disponible selon les teneurs du sol en Fe et Al : les molybdates de Fe et d'Al (Reid et Horvath, 1980) ont une solubilité qui augmente avec le pH ; par contre la solubilité du cuivre diminue avec le pH ; les amendements calcaires peuvent donc diminuer la mobilisation du cuivre et entraîner sa baisse dans les fourrages (Périgaud, 1971). De plus, les microorganismes du sol peuvent interagir soit en modifiant le métabolisme des matières organiques soit en agissant sur les éléments minéraux eux-mêmes.

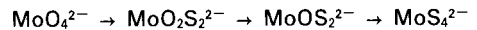
Par ailleurs, les caractères propres (génétique, stade végétatif, etc.), interfèrent sur les concentrations relatives des éléments minéraux des plantes : les concentrations physiologiques respectives de molybdène et cuivre dans les végétaux étant 0,1 à 4 mg/kg MS et 2 à 15

mg/kg MS avec environ 0,20 à 0,45 % de sulfate qui intervient éventuellement dans les antagonismes d'absorption (Underwood, 1977).

4.1.2.2. Interaction dans les mécanismes d'absorption

Certains minéraux ont été incriminés comme antagonistes du cuivre : calcium, cadmium, zinc, fer, plomb, argent (Underwood, 1977) et surtout molybdène et sulfate (Ammermam, 1970 ; Dale *et al.*, 1973 ; Suttle, 1974 ; Marcilese *et al.*, 1976 ; Ward, 1978 ; Kincaid, 1980 ; Van Ryssen et Stielau, 1980 ; Langlands *et al.*, 1981).

Expérimentalement, on a pu montrer que l'administration de sulfate seul par voie orale ne modifie pas le métabolisme du cuivre chez les ruminants (Marcilese *et al.*, 1969). En outre, selon Suttle (1974), les sulfates augmentent les effets antagonistes du molybdène sur le cuivre. La synergie entre sulfites et tétramolybdate est aussi observée (Mills *et al.*, 1981), il en résulte une réduction de la digestibilité du cuivre ou bien une augmentation de la sensibilité aux effets toxiques du sulfite *per se* ; apparemment les sulfites participent à la pathogénèse de la diarrhée caractéristique des molybdénoses (Fell *et al.*, 1979). Par ailleurs, les réactions progressives entre les sulfites et le molybdate formeraient dans le rumen une série de nouveaux composés : les thiomolybdates (fig. 3) :



Selon les auteurs, les thiomolybdates réagiraient avec le Cu de la ration en diminuant l'absorption ou l'utilisation tissulaire du cuivre (Fisher *et al.*, 1976). Mason *et al.* (1980) ont démontré que le tétrathiomolybdate, le trithiomolybdate et le dithiomolybdate administrés par voie duodénale produisent une immédiate apparition dans le plasma d'une fraction de cuivre insoluble lié à des protéines précipitant par l'acide trichloro-acétique (TCA) à 5 %.

Cuivre et zinc sont en compétition pour les mêmes mécanismes d'absorption (Campbell et Mills, 1974 ; Towers *et al.*, 1981) donc une diminution du zinc alimentaire augmente l'absorption du cuivre ; par ailleurs, les rations riches en calcium diminuent la disponibilité du zinc (Underwood, 1977), il en résulte une augmentation de l'absorption du cuivre chez le porc. Au contraire, chez les ruminants, le calcium diminue la rétention du cuivre par une augmentation de pH intestinal. Le milieu ruminal est relativement peu acide et une faible quantité du calcium est susceptible d'augmenter le pH intestinal ; le cuivre précipite alors

sous forme d'hydroxyde peu assimilable (Wesser et Kirchgessner, 1965 : cité par Lamand, 1971b).

Par compétition entre fer et cuivre, au niveau des récepteurs de la muqueuse intestinale, une ration riche en fer diminue l'absorption du cuivre ; paradoxalement, le fer est moins absorbé lors de carence en cuivre (Sourkes *et al.*, 1968).

Par ailleurs, un excès d'acide ascorbique, diminue le pH intestinal entraînant une moindre absorption de cuivre (Underwood, 1977).

4.1.2.3. Au niveau de l'utilisation hépatique

Chez les ruminants, le métabolisme hépatique du cuivre n'est influencé ni par l'espèce ni par le sexe (Underwood, 1977) et chez les femelles, la gestation est également sans effet (Pryor, 1964).

Chez les jeunes, le stockage du cuivre est plus intense : il est d'ailleurs maximal pendant la vie fœtale (Underwood, 1977).

Divers facteurs alimentaires sont susceptibles de modifier l'utilisation hépatique du cuivre : le soufre diminue l'utilisation de cuivre plasmatique par le foie : chez le porc par administration de Na_2SO_4 (Dale *et al.*, 1973), il a été montré que la concentration hépatique de céruloplasmine est diminuée donc que son activité sérique décroît et que le cuivre ionique plasmatique est accru.

L'association sulfates-molybdène chez les ruminants diminue la concentration de cuivre hépatique et augmente le cuivre plasmatique sous une forme liée aux albumines avec diminution concomitante de la fraction céruloplasmine (Dale *et al.*, 1973) ; parallèlement l'ion sulfate augmente l'excrétion urinaire du Cu (Marcilese *et al.*, 1970) et du molybdène (Dick, 1953) et bloque la réabsorption rénale de mo-

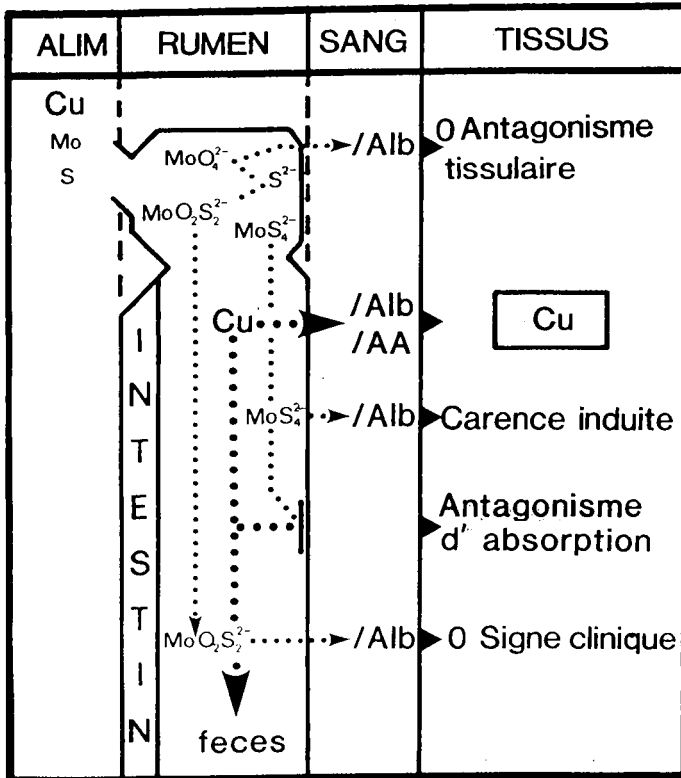


Fig. 3. — Interaction dans les mécanismes d'absorption : cuivre, molybdène, sulfates.

lybdate par l'épithélium des tubules rénaux (Mason, 1981).

4.2. Effets biochimiques de la carence

4.1.2. Sur la pigmentation

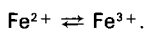
La tyrosinase cupro-dépendante catalyse l'hydroxylation de la tyrosine en DOPA (3-4 dihydroxyphénylalanine) précurseur des mélanines (O'Dell, 1976) ; on comprend donc que les carences en cuivre diminuant l'activité de cette enzyme déterminent la dépigmentation (Mosier, 1978) si caractéristique du pelage chez les bovins. Chez les ovins, la carence en cuivre produit, en outre, une formation incomplète des ponts-disulfures de la kératine (Underwood, 1971).

4.2.2. Sur la reproduction

La carence en cuivre diminue la fertilité des ruminants ; ainsi Cahadevan et Zubairy (1969) ont montré que chez la vache, l'administration quotidienne pendant six ans de 0,5 g de CuSO_4 réduit l'écart inter-vêlage de 512 à 408 jours et l'intervalle vêlage-premier œstrus de 268 à 70 jours ; de même, chez le taureau, le cuivre améliore les qualités du sperme (Tassel, 1967). Ces phénomènes seraient liés pour les uns à une diminution de la biosynthèse de gonadotropines ou de stéroïdes ovariens. Pour d'autres interviendrait une diminution d'activité de la $\Delta 6$ désaturase et une modification de la synthèse des prostaglandines (Wahle et Davies, 1977). Par ailleurs, Lee et Lands (1972) ont montré que dans la vésicule séminale, CuSO_4 augmente la synthèse de PGF_2 et diminue celle de PGE_2 .

4.2.3. Sur le système hématopoïétique

Le mécanisme de l'anémie liée à la carence en cuivre est mal connu. Il semble que la diminution de la concentration de céruloplasmine due à la diminution de la cuprémie produise un abaissement de l'absorption intestinale, de la mobilisation et de l'oxydation du fer en ion ferrique nécessaires à son transport par la transferrine (Revue détaillée : Chan et Rennell, 1980) ; d'ailleurs l'injection de céruloplasmine entraîne l'augmentation rapide du fer plasmatique (Ragan *et al.*, 1969) et la diminution de cette molécule est observée avant la chute de la sidérémie ou celle du fer hépatique. En outre, la cytochrome oxydase cupro-dépendante et la xanthine oxydase dépendante du molybdène interviennent dans les inter-relations



4.2.4. Sur l'os

La carence en cuivre diminue l'activité des

cupro-enzymes dont la lysyl-oxydase qui participe à la synthèse des molécules de collagène de la trame osseuse : il en résulte une diminution des phénomènes ostéoblastiques conduisant à une nette ostéoporose visible en histologie (O'Dell, 1976 ; Smart *et al.*, 1980).

4.2.5. Sur le système nerveux

Lors de carence en cuivre, on peut observer des diminutions de la myélinisation du système nerveux central avec abaissement des lipides totaux (Gallagher, 1979), des phospholipides dont la synthèse mitochondriale serait abaissée (Gallagher *et al.*, 1956), des hydrocérébrosides et cérébrosides (Di Paolo *et al.*, 1971, 1974). Cela pourrait être lié à une diminution d'activité de la cytochrome oxydase puisqu'il a été montré que divers inhibiteurs de cette enzyme produisent des diminutions de la myélinisation (Hurst, 1944). En outre, on a établi une décroissance de l'activité de la β -glycérophosphate acyltransférase lors d'ataxie enzootique (Gallagher *et al.*, 1956) bien que cette enzyme ne soit pas cupro-dépendante (Di Paolo et Newberne, 1971). De plus, la superoxyde dismutase et la dopamine β -hydroxylase du tissu nerveux ont une activité plus faible lors de carence en cuivre (Prohaska et Wells, 1974).

4.2.6. Sur le système cardiovasculaire

Dans le myocarde, la cytochrome-oxydase voit son activité diminuer lors de carence en cuivre : il en résulte une diminution des oxydations cellulaires donc de la forte production d'énergie nécessaire aux contractions cardiaques (Ashton, 1970 ; O'Dell, 1976).

Dans le système vasculaire, les amino-oxydases et lysyl-oxydases sont partiellement inhibées ; une diminution de synthèse de collagène et d'élastine entraîne un amincissement des parois vasculaires, observé en particulier au niveau de la lamina propia de la veine cave postérieure de bovins Frisons (Mills *et al.*, 1976).

4.2.7. Sur le processus inflammatoire

Comme précédemment, il a été établi que le cuivre accroît la synthèse de $\text{PGF}_2\alpha$ à activité anti-inflammatoire et abaisse celle des PGE_2 antagonistes ; en outre, il active la superoxyde dismutase qui « balaie » les ions superoxyde résultant de l'activité des phagocytes (Sorenson, 1977 ; Milamino *et al.*, 1979) et il stabilise les membranes lysosomales. Ces phénomènes pourraient être à la base du traitement des inflammations granulomateuses avec l'acétate ou le sulfate de cuivre qui a été utilisé en Egypte

antique (1550 avant J.C.) (Whitehouse et Walker, 1978).

4.3. *Symptômes de la carence en cuivre*

Conséquences plus ou moins directes de l'inhibition des enzymes cupro-dépendantes — dont nombre d'oxydases — les symptômes sont plus évidents chez les jeunes animaux que chez les adultes.

4.3.1. Chez les jeunes

Les premiers symptômes de carence apparaissent à partir du deuxième ou du troisième mois. Chez les veaux, la décoloration du pelage est le symptôme le plus évident ; elle débute habituellement autour des yeux et du mufle puis s'étend. De plus la croissance est ralentie (Allcroft, 1952 ; Auza *et al.*, 1979 ; Smart *et al.*, 1980). Lors de carence prolongée, des troubles osseux peuvent se manifester sous forme d'un gonflement des cartilages articulaires des os longs, principalement aux boulets et aux genoux (Lamand, 1971b ; Underwood, 1971 ; Mills *et al.*, 1976 ; Evans, 1977 ; Gallagher, 1979 ; Hidiroglou, 1980). En outre, des fractures spontanées affectent surtout les côtes, le fémur ou l'humérus (Baldwin *et al.*, 1981). Les troubles hématopoïétiques sont dominés par une anémie microcytaire et hypochrome (Underwood, 1977).

Habituellement, les veaux ne présentent pas de symptômes nerveux bien que quelques cas de paralysie aient été rapportés (Sanders, 1980). Par ailleurs, lors de carence secondaire à un excès de molybdène et de sulfate, une diarrhée est toujours associée (Underwood, 1971, 1977). Chez les agneaux, l'ataxie est probablement le symptôme le plus spécifique de la carence (Lamand, 1971b) : la paralysie peut être totale ou bien l'animal chancelle de l'arrière-train. Par ailleurs, certains agneaux meurent dès la naissance.

4.3.2. Chez les bovins adultes

La dépigmentation du pelage et la diarrhée sont fréquentes ; la lactation diminue en raison de la perte d'appétit. Les troubles de la reproduction sont dominés par l'anoestrus (Brochart et Perez, 1962 ; Peterson et Waldern, 1977 ; Hidiroglou, 1979) et des cas de rétention placentaire sont également rapportés. Une anémie macrocytaire et hypochrome est fréquente (Underwood, 1977). Chez les ovins adultes, la laine est raidie et fragilisée ; pour les animaux de robe sombre, elle se décolore et devient grisâtre. Des avortements au premier tiers de

gestation ont été observés chez la brebis alors que chez la chèvre on rapporte une mortalité embryonnaire et fœtale avec momification, nécroses placentaires et hémorragies. Microcytaire et hypochrome chez les agneaux, l'anémie est macrocytaire et hypochrome chez les adultes (Underwood, 1977).

4.4. *Diagnostic*

Des considérations géographiques, zootechniques et l'examen clinique conduisent le plus souvent à un diagnostic de suspicion dont la confirmation nécessite le recours au laboratoire pour :

- L'analyse de la ration : en particulier dosages du cuivre, du molybdène et des sulfates.
- L'analyse sanguine : dosage du cuivre total et de la céruloplasmine.
- le dosage du cuivre hépatique : aisé sur le cadavre, il est plus délicat chez l'animal vivant, mais les renseignements fournis sont très précieux (Lamand, 1971a).

4.5. *Prophylaxie et traitement*

La prévention de la carence peut être effectuée efficacement par administration directe de l'oligo-élément aux animaux (Allcroft et Uvarov, 1959 ; Deland *et al.*, 1979 ; Humphries, 1980 ; Suttle, 1981).

Chez les bovins, Lamand (1970) estime nécessaire d'ajuster la ration de base à 10 ppm de cuivre par rapport à la MS, si le taux de Mo est inférieur à 3 ppm, et à 20 ppm de cuivre si le taux de Mo est compris entre 3 et 10 ppm. Chez les veaux en élevage extensif et en zone de carence, on peut à partir du deuxième mois, administrer 60 mg d'acétate de cuivre par voie sous-cutanée tous les 90 jours (Auza *et al.*, 1979). En France, le traitement par l'acétate de cuivre n'est pas commercialisé en raison des effets secondaires (réactions inflammatoires au niveau de l'injection). On utilise sur le terrain, le cuivre sous forme d'oxyde (CuO), par voie intramusculaire à la posologie de 160 mg chez les bovins adultes et 40 à 50 mg chez les ovins adultes. Les travaux de Lamand (1978b), ont montré que l'injection par voie intramusculaire de 60 mg d'oxyde de cuivre (en suspension dans 5 ml d'huile d'olive purifiée) est le maximum admissible.

Chez les ovins, la prophylaxie de l'ataxie enzootique est réalisée par injection sous-cutanée de 45 mg d'acétate de cuivre au milieu de la gestation (Allcroft et Uvarov, 1959).

Au plan thérapeutique, l'administration orale quotidienne de cuivre sous forme d'une solution aqueuse de 4 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, donne de bons résultats chez les adultes (Lamand, 1970) sauf lors de carence secondaire liée à un excès en Mo, dans ce cas, on utilise plutôt l'injection tous les quatre mois d'acétate de cuivre chez les veaux. Lors d'œstrus, une dose sous-cutanée de 400 mg d'acétate de cuivre dix jours avant l'insémination accroît le nombre de femelles en œstrus et donc la capacité de reproduction (Hunter, 1977).

signale principalement en pathologie vétérinaire, par des troubles de carence qui affectent notablement les productions chez les ruminants, déterminant des pertes économiques non négligeables. Il est donc nécessaire de bien connaître le métabolisme du cuivre et ses perturbations pour mieux pallier ces carences ou mieux les prévenir. A cet égard, nos connaissances restent encore fragmentaires et méritent d'être complétées, en particulier dans le domaine des troubles de la reproduction liés aux carences en cuivre.

Conclusion

Oligoélément très important, le cuivre se *Accepté pour publication, le 2 novembre 1982.*

Résumé

Chez les ruminants, le cuivre est un oligoélément absorbé par les premiers segments de l'intestin. Principalement transporté par la céruloplasmine, il se concentre surtout dans le parenchyme hépatique ; il est éliminé par voies fécale, biliaire et urinaire ainsi que dans le lait. Les intoxications par le cuivre sont le plus souvent accidentelles et relativement peu fréquentes. Par contre, les carences sont fréquentes : elles sont dues soit à un défaut d'apport soit à une compétition avec le molybdène et/ou le sulfate. Ces carences déterminent l'inhibition de nombre d'enzymes cupro-dépendantes : il en résulte principalement des troubles de la pigmentation du pelage, de la reproduction et de l'hématopoïèse qui peuvent être palliés ou prévenus par administration de sels de cuivre.

Références

- AGRICULTURAL RESEARCH COUNCIL, 1965. *The nutrient requirements of farm. Livestock* n° 2, Ruminants, 264.
- ALLAWAY W.H., 1968. Agronomic controls over the environmental cycling of trace elements. *Adv. Agron.*, **20**, 235.
- ALLCROFT R., 1952. Conditioned copper deficiency in sheep and cattle in Britain. *Vet. Rec.*, **64**, 17.
- ALLCROFT R., CLEGG F.G., UVAROV O., 1959. Prevention of swayback in lambs. *Vet. Rec.*, **71**, 884.
- ALLCROFT R., UVAROV O., 1959. Parental administration of copper compounds to cattle with special reference to copper glycine (Copper amino-acetate). *Vet. Rec.*, **71**, 797.
- ALLEN J.G., MASTERS H.G., WALLACE S.R., 1979. The effect of lupinosis on liver copper, selenium and zinc concentrations in Merino sheep. *Vet. Rec.*, **105**, 434.
- AMMERMAN C.B., 1970. Recent developments in cobalt and copper in ruminant nutrition. A review. *J. Dairy Sci.*, **53**, 8.
- ASHTON W.N., 1970. Trace elements in enzymes systems with special reference to deficiencies of copper and cobalt in some animal diseases. *Outlook Agric.*, **6**, 95.
- AUZA N.J., ACUNA C.M., ROJAS PANELO F., 1979. Enfermedades de la nutrición bovina. Deficiencia en cobre. *Inf. Agropecu.*, **13**, 6.
- BALDWIN W.K., HAMAR D.W., GERLACH M.L., LEWIS L.D., 1981. Copper-molybdenum imbalance in range cattle. *Bov. Pract.*, **2**, 9.
- BARLOW R.M., PURVES D., BUTLER E.J., Mc INTYRE J.J., 1960. Swayback in south-east Scotland I. Field aspects. *J. Comp. Pathol. Ther.*, **70**, 396-411.
- BEESON K.C., MATRONE G., 1976. *The soil factor in nutrition : Animal and human*. Marcel Dekker, New-York, 152.
- BEHARI J.R., MENGEL K., FRIEDBERG K.D., 1981. Zinc, copper and manganese in the organs of rats after sublethal cyanide intoxication. *Arch. Toxicol.*, **48**, 41.
- BELLANGER J., LAMAND M., PERIGAUD S., 1970. La carence en cuivre chez les ruminants. *Ann. Nutr. Alim.*, **24**, 1.
- BENNETTS H.W., 1932. Enzootic ataxia of lambs in western Australia. *Austr. Vet. J.*, **8**, 137.

- BENNETTS H.W., BECK A.B., 1949. Enzootic ataxia and copper deficiency of sheep in western Australia. *Austr. Counc. Sci. Ind. Res. Org. Bull.*, **147**, 50.
- BENNETTS H.W., CHAPMAN F.E., 1937. Copper deficiency in sheep in western Australia. A preliminary account of the etiology of enzootic ataxia in lambs and of anaemia in ewes. *Ibis*, **13**, 138.
- BLOOD D.C., HENDERSON T.A., 1976. *Médecine Vétérinaire*, 2^e éd. française Vigot Frères, Paris, 828.
- BOULARD M., BLUME K.G., BENTLER E., 1972. The effect of copper on red cell enzyme activities. *J. Clin. Invest.*, **51**, 459.
- BRADY F.O., MONACO M.E., FORMAN H.J., 1972. On the role of copper in activation and catalysis by Tryptophan-2, 3-dioxygenase. *J. Biol. Chem.*, **247**, 7915.
- BROCHART M., PAREZ M., 1962. Intensification fourragère et fertilité. *Fourrages*, **10**, 39.
- BURCH R.E., HAHN H.K.J., SULLIVAN J.F., 1975. Newer aspects of the roles of zinc, manganese, and copper in human nutrition. *Clin. Chem.*, **21**, 501.
- CAMPBELL J.K., MILLS C.F., 1974. Effects of dietary cadmium and zinc on rats maintained on diets low in copper. *Proc. Nutr. Soc.*, **33**, 15A.
- CARTWRIGHT G.E., WINTROBE M.M., 1964. Copper metabolism in normal subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, **14**, 224.
- CHAN W.Y., RENNELL O.M., 1980. The role of copper in iron metabolism. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, **10**, 338.
- CHAPMAN H.L., BELL M.C., 1963. Relative absorption and excretion by beef cattle of copper from various sources. *J. Anim. Sci.*, **22**, 82.
- COX D.P., 1979. The distribution of copper in common rocks and ore deposits. In J. Nriagu : *Copper in the Environment*, Part I. Wiley & Sons, New-York, 19.
- CRAMPTON R.F., MATTHEWS D.M., POISNER R., 1965. Mechanism of absorption of copper by the small intestine. *J. Physiol.*, **178**, 111.
- CROKER K.P., ALLEN J.G., PETERSON D.S., MASTERS H.G., FRAYNE R.F., 1979. Utilization of Lupin stubbles by Merino sheep : studies of animal performance, rates and time of stocking Lupinosis, liver, copper and zinc and circulating plasma enzymes. *Aust. J. Agric. Res.*, **30**, 551.
- CUNNINGHAM I.J., 1950. Copper and molybdenum in relation to diseases of cattle and sheep in New Zealand. In Ed. W.D. Elroy, B. Glass, *Copper metabolism : a symposium on animal plant and soil relationships* ; Hopkins Press, Baltimore, 248.
- DALE S.E., EWAN R.C., SPEER V.C., ZIMMERMAN D.R., 1973. Copper, molybdenum and sulfate interaction in young swine. *J. Anim. Sci.*, **37**, 913.
- DAVIS P.N., NORRIS L.C., KRATZER F.H., 1962. Interference of soyabean proteins with the utilisation of trace minerals. *J. Nutr.*, **77**, 217.
- DECLÈIRE M., DE CAT W., 1980. Aperçu bibliographique de la sensibilité des animaux domestiques aux aliments contaminés par le cuivre et le cadmium et le plomb. *Rev. Agr.*, **35**, 1209.
- DE DUVE C., 1969. The lysosome in retrospect. In J.T. Dingle, H.B. Fell : *Lysosome in biology and pathology*, North-Holland Pub., Amsterdam, 3.
- DELAND M.P.B., CUNNINGHAM P., MILNE M.L., DEWEY D.W., 1979. Copper administration to young calves : oral dosing with copper oxide compared with subcutaneous copper glycinate injection. *Aust. Vet. J.*, **55**, 493.
- DE MARIA C.G., 1978. Trace element content in colostrum of different ruminant species at various *post-partum* intervals. *Ann. Rech. Vét.*, **9**, 277.
- DENKO C.W., GABRIEL P., 1981. Age and sex related levels of albumin, ceruloplasmin, antitrypsin, acid glycoprotein and transferrin. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, **11**, 63.
- DICK A.T., 1951. Studies on the assimilation and storage of copper in crossbred sheep. *Austr. Vet. J.*, **27**, 511.
- DICK A.T., 1953. The effect of inorganic sulphate on excretion of molybdenum in sheep. *Austr. Vet. J.*, **29**, 18.
- DICK A.T., 1954. Studies on the assimilation and storage of copper in crossbred sheep. *Aust. J. Agric. Res.*, **5**, 520.
- DICK A.T., DEWEY D.W., GAWTHORNE J.M., 1975. Thiomolybdates and the copper-molybdenum-sulfur interaction in ruminant nutrition. *J. Agr. Sci.*, **85**, 567.
- DI PAOLO R.V., KANFER J.N., NEWBERNE P.M., 1974. Copper deficiency and the central nervous system myelination in the rat : morphological and biochemical studies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **33**, 226.
- DI PAOLO R.V., NEWBERNE P.M., 1971. Copper deficiency in the newborn and postnatal rat with special reference to phosphatidic acid synthesis. In D.D. Hemphill : *Trace Substances in Environmental Health*. Univ. of Missouri Press, Columbia, 177.
- DOYLE J.J., STEARMAN W.C., NORMAN J.O., PETERSON H.D.V., 1977. Effects of aflatoxin B1 on distribution of Fe, Cu, Zn and Mn in rat tissues. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **17**, 33
- DROUINEAU G., MAZOYER R., 1962. Contribution à l'étude de la toxicité du cuivre dans les sols. *Ann. Agron.*, **13**, 1.
- DUVAL L., 1963. Existence de graves carences en cuivre dans les sols gréseux de la Basse-Normandie et du Bas-Maine. *Acad. Agri. Fr.*, **49**, 1216.
- EVANS G.W., 1971. Function and nomenclature for two mammalian copper proteins. *Nutr. Rev.*, **29**, 195.

- EVANS G.W., 1973. Copper homeostasis in the mammalian system. *Physiol. Rev.* **53**, 535.
- EVANS G.W., 1977. Metabolic disorders of copper metabolism. *Adv. Nutr. Res.*, **1**, 167.
- EVANS G.W., WOLENTZ M.L., GRACE C.I., 1975. Copper-binding protein in the neonatal and adult rat liver soluble fraction. *Nutr. Rep. Int.*, **12**, 261.
- EVANS G.W., CORNATZER W.E., 1971. Biliary copper excretion in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **136**, 719.
- EVANS G.W., LE BLANC F.N., 1976. Copper-binding proteins in rat intestine : amino-acid composition and function. *Nutr. Rep. Int.*, **12**, 261.
- FARVEN P., MISTILIS S.P., 1967. Absorption of exogenous and endogenous biliary copper in the rat. *Nature*, **213**, 291.
- FAVIER A., MALJOURNAL B., LATURAZE J., 1979. Données actuelles sur la biochimie des oligoéléments. I. Le cuivre. *Lyon Pharm.*, **30**, 257.
- FELL B.F., DINSDALE D., EL-GALLED T.T., 1979. Gut pathology of rats dosed with tetrathiomolybdate. *J. Comp. Pathol.*, **89**, 495-514.
- FERRANDO R., 1971. Les besoins en oligo-éléments des animaux domestiques et les conséquences de leur carence. *Ann. Nutr. Alim.*, **25**, B231.
- FISHER G.L., 1975. Function and homeostasis of copper and zinc in mammals. *Sci. Total Environm.*, **4**, 373.
- FISHER G.L., HJERPE C.A., QUALLS C.W., 1976. Effects of dietary molybdenum in young cattle. *Bioinorg. Chem.*, **6**, 11.
- FOULHOUX P., 1973a. La céruloplasmine. Intérêt actuel en biologie et en pathologie. *Prod. Probl. Pharm.*, **173**, 190.
- FOULHOUX P., 1973b. Problèmes physiopathologiques posés par le cuivre et la céruloplasmine. *Pharm. Biol.*, **8**, 869.
- FRIEDMAN S., KAUFMAN S., 1965. 3,4-Dihydroxyphenylethylamine- β -hydroxylase. *J. Biol. Chem.*, **240**, 4763.
- FRIEDEN E., 1979. Caeruloplasmin : the serum copper transport protein with oxidase activity. In J. Nriagu (ed.) : *Copper in the Environment*. Part II. Wiley and Sons, New-York, 241.
- FRIEDEN E., 1980. Caeruloplasmin : a multi-functional metalloprotein of vertebrate plasma. In *Biological roles of copper*. Excerpta Medica Ed., Amsterdam, 93.
- GALLAGHER C.H., 1979. Biochemical and pathological effects of copper deficiency. In J. Nriagu (ed.) : *Copper in the Environment*, Part II. Wiley and Sons, New York, 57.
- GALLAGHER C.H., JUDAH J.D., REES K.R., 1956. The biochemistry of copper deficiency. 2 : Synthetic Processes. *Proc. R. Soc. London*, **B**, **145**, 195.
- GARCIA-LIGERO R., GARCIA-MOLINERO M.J., COLINA F., 1981. Incidencia de los depositos de cobre en hepatopatas colestasicas. *Morfol. Normal Patol.*, **5**, 247.
- GOONERATNE S.R., McC. HOWELL J., COOK R.D., 1980. An ultrastructural and morphometric study of the liver of normal and copper-poisoned sheep. *Am. J. Pathol.*, **99**, 429.
- GOONERATNE S.R., McC. HOWELL J., 1980. Creatine kinase release and muscle changes in chronic copper poisoning in sheep. *Res. Vet. Sci.*, **28**, 351-361.
- HALMANS G., LITHNER F., 1980. Early changes in zinc and copper metabolism in rats with alloxan diabetes of short duration after local traumatization with heat. *Upps. J. Med. Sci.*, **85**, 59.
- HARDY R.M., STEVENS J.B., HULTGREN B.D., 1979. Hepatolenticular degeneration (Wilson's Disease). In E.J. Andrews, B.C. Ward, N.H. Altman (eds) : *Spontaneous animals models of human disease*. Acad. Press, New York, 54.
- HARRIS E.D., GONNERMAN W.A., SAVAGE J.E., O'DELL B.L., 1974. Connective tissue amine oxidase II : Purification and partial characterization of Lysyl Oxidase from chick aorta. *Biochim. Biophys. Acta*, **941**, 332.
- HARRIS E.D., O'DELL B.L., 1974. Copper and amine oxidases in connective tissue metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **48**, 267.
- HART E.B., STEENBOCK H., WADDELL J., ELVEHJEM C.A., 1928. Iron in nutrition. VII : Copper as a supplement to iron for haemoglobin building in the rat. *J. Biol. Chem.*, **77**, 797.
- HASSAN H.M., 1980. Superoxide dismutases. In *Biological roles of copper*. Ed. Excerpta Medica. Amsterdam, 125.
- HAZELREIG J.B., OWEN C.A., ACKERMAN E., 1966. A mathematical model for copper metabolism and its relation to Wilson's disease. *Am. J. Physiol.*, **211**, 1075.
- HIDIROGLOU M., 1979. Trace element deficiencies and fertility in ruminants : a review. Copper. *J. Dairy Sci.*, **62**, 1195.
- HIDIROGLOU M., 1980. Zinc, copper and manganese deficiencies and the ruminant skeleton : a review. *Can. J. Anim. Sci.*, **60**, 579.
- HILL R., 1977. Copper toxicity. I. *Br. Vet. J.*, **133**, 219.
- HOLMBERG C.G., 1944. On the presence of a laccase-like enzyme in serum and its relation to copper in serum. *Acta Physiol. Scand.* **8**, 227.

- HOLMBERG C.G., LAURELL C.B., 1948. Investigations in serum copper. II. Isolation of the copper containing protein and description of its properties. *Acta Chem. Scand.*, **2**, 550.
- HOLMBERG C.G., LAURELL C.B., 1951a. Oxidase reactions in human plasma caused by caeruloplasmin. *Scand. J. Clin. Lab. Inv.*, **3**, 103.
- HOLMBERG C.G., LAURELL C.B., 1951b. Investigations in serum copper. IV. Effects of different anions on the enzymatic activity of caeruloplasmin. *Acta Chem. Scand.*, **5**, 921.
- HUMPHRIES W.R., 1980. Control of hypocupraemia in cattle by addition of copper to water supplies. *Vet. Rec.*, **126**, 359.
- HUNT D.M., 1977. Catecholamine biosynthesis and the activity of a number of copper-dependent enzymes in the copper-deficient mottled mouse mutants. *Comp. Biochem. Physiol.*, **57C**, 79.
- HUNTER A.P., 1977. Some nutritional factors affecting the fertility of dairy cattle. *N. Z. Vet. J.*, **25**, 305.
- HURST W.E., 1944. A review of some recent observations on demyelination. *Brain*, **67**, 103.
- ISHMAEL J., GOPINATH C., HOWEL J.M., 1972. Experimental chronic copper toxicity in sheep. Biochemical and haematological studies during the development. *Res. Vet. Sci.*, **13**, 22.
- JENNET F., RICHTERICH R., AEBIG H., 1962. Bile et céruloplasmine. Etude *in vitro* à l'aide du foie isolé. *J. Physiol.*, **34**, 729.
- KEELE B.B., McCORD J.M., FRIDOVICH I., 1971. Further characterization of bovine superoxide dismutase and its isolation from bovine heart. *J. Biol. Chem.*, **246**, 2875.
- KINCAID R.L., 1980. Toxicity of ammonium molybdate added to drinking of calves. *J. Dairy Sci.*, **63**, 608.
- KIRCHGESSNER M., SCHWARZ F.J., GRASSMANN E., STEINHART H., 1979. Interactions of copper with other trace elements. In J. Nriagu (ed) : *Copper in the environment*, Part II. Wiley and Sons, New York, 433.
- KLAASSEN C.D., 1976. Biliary excretion of metals. *Drug Metab. Rev.*, **5**, 165.
- KUBOYAMA M., YONG F.C., KING T.E., 1972. Studies on cytochrome oxidase. VIII. Preparation and some properties of cardiac cytochrome oxidase. *J. Biol. Chem.*, **247**, 6375.
- LAMAND M., 1970. Carences en oligo-éléments chez les ruminants. *Cahiers Méd. Vét.*, **60**.
- LAMAND M., 1971a. Diagnostic des carences en oligo-éléments chez l'animal. *Ann. Nutr. Alim.*, **25**, B379.
- LAMAND M., 1971b. Causes, conséquences biochimiques, pathologiques et prophylaxie des carences en oligo-éléments chez les ruminants. *Bull. Soc. Sci. Hyg. Alim.*, **59**, 154.
- LAMAND M., 1974. Risques de carences en oligo-éléments chez les jeunes ruminants recevant un aliment d'allaitement. *Bull. Tech. CRZV Theix, INRA*, **16**, 21.
- LAMAND M., 1978a. *Les oligo-éléments. Cuivre*. Dalfoz, Paris, 15.
- LAMAND M., 1978b. Copper deficiency prophylaxis in grazing sheep by copper oxide injection. *Ann. Rech. Vét.*, **9**, 501.
- LAMAND M., 1978c. Minéraux : oligoéléments. In *Alimentation des ruminants*. (Ed) INRA. Publications, Versailles, 143.
- LAMAND M., 1981. La toxicité du cuivre chez les moutons. *Bull. Techn. CRZV Theix, INRA.*, **44**, 5.
- LAMAND M., BELLANGER J., GEAY Y., 1969. Carence en cuivre chez des taurillons à l'engrais ; influence sur la croissance et traitement. *Ann. Zootech.*, **18**, 227.
- LAMAND M., PERIGAUD S., BELLANGER J., 1973. Enquête sur la fréquence et la répartition géographique des carences en oligoéléments en France. *Cahiers Méd. Vét.*, **42**, 155.
- LAMAND M., LAB C., TRESSOL J.C., MASON J.M., 1980. Biochemical parameters useful for the diagnosis of mild molybdenosis in sheep. *Ann. Rech. Vét.*, **11**, 141.
- LAN S., SARKAR B., 1971. Ternary coordination complex between human serum albumin, copper (II) and L-Histidine. *J. Biol. Chem.*, **246**, 5938.
- LANGLANDS J.P., BOWLES J.E., DONALD G.E., SMITH A.J., PAULL D.R., 1981. Copper status of sheep grazing fertilized with sulfur and molybdenum. *Aust. J. Agr. Res.*, **32**, 479.
- LEE R.E., LANDS W.E.M., 1972. Cofactors in biosynthesis of prostaglandins F1 alpha and F2 alpha. *Biochim. Biophys. Acta*, **260**, 203.
- LERNER A.B., FITZPATRICK T.B., CALKINS E., SUMMERSON W.H., 1950. Mammalian tyrosinase : the relationship of copper of enzymatic activity. *J. Biochem.*, **187**, 793.
- LEWIS K.O., 1973. The nature of copper complexes in bile and their relationship to the absorption and excretion of copper in the normal subjects and in Wilson disease. *Gut*, **14**, 221.
- LINDQUIST R.R., 1969. Studies on the pathogenesis of hepatolenticular degeneration 3 : The effect of copper on rat liver lisosomes. *Am. J. Pathol.*, **53**, 903.
- LORGUE G., GASTELLU, 1981. Foie et toxiques en médecine vétérinaire. In *Les entretiens de Bourgelat*, Ed. Le Point Vét., Maisons-Alfort, 51.
- McCORD J.M., 1974. Free radicals and inflammation : Protection of synovial fluid by superoxide dismutase. *Science*, **185**, 529.

- McCORD J.M., FRIDOVICH I., 1969. Superoxyde dismutase, an enzymatic function for erythrocyte, *J. Biol. Chem.*, **244**, 6049.
- McC HOWELL J., GOPINATH C., 1977. Copper toxicity in sheep : the effects of repeated intravenous injections of copper sulphate. *Res. Vet. Sci.*, **22**, 86.
- McC HOWELL J., HELL G.A., 1970. *In Trace element metabolism in animals*. Ed. C.F. Mills, Univ. Park Press, Livingstone; Edinburg, **1**, 106.
- MAHADEVAN V., ZUBAIRY A.W., 1969. The influence of copper sulphate supplement feeding on cows for early reproduction on reducing intercalving period. *Indian Vet. J.*, **46**, 892.
- MAHLER H.R., BRAUM H.M., HUEBSCHER G., 1956. Enzymatic oxidation of urate. *Science*, **124**, 705.
- MALKIN R., MALMSTRÖM B.G., 1970. The state and function of copper in biological systems. *Adv. Enzymol.*, **33**, 177.
- MANN T., KEILIN D., 1939. Haemocuprein and hepatocuprein, copper-protein compounds of blood and liver in mammals. *Proc. R. Soc. London*, **126**, 303.
- MARCEAU N., 1971. *Biophysical studies of ceruloplasmin in relation to other copper proteins*. Ph. D. Thesis, University of Toronto. Toronto, Ontario.
- MARCEAU N., 1979. The use of radiocopper to trace copper metabolic transfer and utilization. In J. Nriagu (ed.) : *Copper in the Environment*. Part II. Wiley and Sons, New-York, 177.
- MARCEAU N., ASPIN N., 1973. The intracellular distribution of radio copper derived from ceruloplasmin and from albumin. *Biochim. Biophys. Acta*, **293**, 338.
- MARCILESE N.A., AMMERMAN C.B., VALSECCHI R.M., DUMAVANT B.G., DAVIES G.K., 1969. Effect of dietary molybdenum and sulfate upon copper metabolism in sheep. *J. Nutr.*, **99**, 177.
- MARCILESE N.A., FIGUEIRAS H.D., VALSECCHI R.M., 1976. Studies with copper-67 and copper-64 in conditioned copper-deficient ruminants. In *Nuclear techniques in animal production and health*. Ed. International Atomic Energy Agency Vienna, 117.
- MARSCHANG F., TIMME A., BAUM F., MORCSCHER H., 1980. Copper poisoning in cattle as a herd problem. Possibilities of early recognition, prophylaxis and metaphylaxis. *Vet. Med. Rev.*, **2**, 155.
- MASON J., 1981. Molybdenum-copper antagonism in ruminants : a review of the biochemical basis. *Ir. Vet. J.*, **35**, 221.
- MASON J., LAMAND M., KELLEHER C.A., 1980. The fate of 99 Mo-labelled sodium tetrathiomolybdate after duodenal administration in sheep : the effect on ceruloplasmin (E.C. 1.16.3.1), diamine oxydase activity and plasma copper. *Br. J. Nutr.*, **43**, 515.
- MAYNARD D.N., 1979. Nutritional disorders of vegetable crops : A review, *J. Plant. Nutr.*, **1**.
- MEISSNER W., 1817. Sur la présence du cuivre dans les cendres des végétaux. *Ann. Chim. Phys.*, **4**, 106.
- METZ E.N., 1969. Mechanism of hemolysis by excess copper. *Clin. Res.*, **17**, 32.
- MILAMINO R., PASSARELLA E., VELO G.P., 1979. Copper and the inflammatory process. *Adv. Inflamm. Res.*, **1**, 281.
- MILLS C.F., 1954. Copper complexes in grassland herbage. *Biochem. J.*, **57**, 603.
- MILLS C.F., 1955. Availability of copper in freeze-dried herbage and herbage extracts to copper-deficient rats. *Br. J. Nutr.*, **9**, 398.
- MILLS C.F., 1980. Metabolic interactions of copper with other trace elements. In *Biological roles of copper*. Ed. Excerpta Medica, Amsterdam, 49.
- PINNEL S.R., MARTIN G.R., 1968. The cross-linking of collagen and elastin : Enzymatic conversion of lysine in peptide linkage to -aminoadipic- semialdehyde (allysine) by an extract from bone. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **61**, 708.
- POILLON W.N., BEARN A.G., 1966. The molecular structure of human ceruloplasmin. Evidence for subunits. *Biochim. Biophys. Acta*, **127**, 407.
- POMERANTZ S.H., 1963. Separation, purification and properties of two tyrosinases from hamster melanoma. *J. Biol. Chem.*, **238**, 2351.
- POPE A.L., 1971. A review of recent mineral research with sheep. *J. Anim. Sci.*, **33**, 1332.
- PORTER H., JOHNSTON J., PORTER E.M., 1962. Neonatal hepatic mitochondriocuprein. I. Isolation of a protein fraction containing more than 4 % copper from mitochondrial of immature bovine liver. *Biochim. Biophys. Acta*, **65**, 66.
- PREMAKUMAR R., WINGE D.R., WILEY R.D., RAJAGOPALAN K.W., 1975. Copper-induced syntheses of copper-chelatin in rat liver. *Arch. Biochem. Biophys.*, **170**, 267.
- PROHASKA J.R., WELLS W.W., 1974. Copper deficiency in the developing rat brain : a possible model for Menkes' Steely-Hair disease. *J. Neurochem.*, **23**, 91.
- PRYOR, W.J., 1964. The distribution of copper in bovine and ovine foetuses with reference to their age and maternal liver copper concentrations. *Res. Vet. Sci.*, **5**, 123.
- RAGAN U.A., NACHT S., LEE G.R., BISHOP C.R., CARTWRIGHT G.E., 1969. Effect of ceruloplasmin on plasma iron in copper-deficient swine. *Am. J. Physiol.*, **217**, 1320.

- REID R.L., HORVATH D.J., 1980. Soil chemistry and mineral problems in farm livestock. A review. *Anim. Feed Sci. Technol.*, **5**, 95.
- RICHARDSON T., 1976. Salicylates copper complexes, free radicals and arthritis. *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 666.
- SANDERS D.E., 1980. Bovine neonatal ataxia associated with hypocupremia in pregnant cows. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, **176**, 728.
- SASS-KORTSAK A., 1965. Copper metabolism. *Adv. Clin. Chem.*, **8**, 1.
- SCHWARTZ V.G., KIRCHGESSNER M., SPENGLER M.A., 1981. Zur Absorption und endogenen Exkretion des Spurenelements Kupfer bei trächtigen und laktierenden Ratten. *Z. Tierphysiol. Tierernähr. Futtermittelkd.*, **46**, 207.
- SIEGEL R.C., PINNELL S.R., MARTIN G.R., 1970. Cross-linking of collagen and elastin properties of lysyl oxidase. *Biochemistry*, **9**, 4486.
- SILVERTSEN T., 1980. Copper-induced GSH depletion and methaemoglobin formation *in vitro* in erythrocytes of some domestic animals and man. A comparative study. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **46**, 121.
- SJOLLEMA B., 1933. Kupfermangel als Ursache von Krankheiten bei Pflanzen und Tieren. *Biochem. Z.*, **267**, 151.
- SMART M.E., GUDMUNDSON J., BROCKMAN R.P., CYMBALU K.N., DOIGE C., 1980. Copper deficiency in calves in Northcentral Manitoba. *Can. Vet. J.*, **21**, 349.
- SOLI N.E., FROSLIE A., 1977. Chronic copper poisoning in sheep. I. The relationship of methaemoglobinemia to Heinz Body formation and Haemolysis during the terminal crisis. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **40**, 169.
- SORENSEN J.R.J., 1977. The evaluation of copper complexes as potential antiarthritic drugs. *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 450.
- SOURKES T.L., LLOYD K., BIRNBAUM H., 1968. Inverse relationship of hepatic copper and iron concentrations in rats fed deficient diets. *Can. J. Biochem.*, **46**, 267.
- SOYEUX Y., 1980. Moins de cuivre dans les aliments pour ovins et bovins. *Sem. Vét.*, **194**, 14.
- STERNLIEB I., 1967. Gastrointestinal copper absorption in man. *Gastroenterology*, **52**, 1038.
- STERNLIEB I., VAN DEN HAMER C.J.A., ALPERT S., 1967. Role of intestinal lymphatics in copper absorption. *Nature*, **216**, 824.
- STOGDALE L., 1978. Chronic copper poisoning in dairy cows. *Austr. Vet. J.*, **54**, 139.
- SUTTLE N.F., 1973. Effect of age and weaning on the apparent availability of dietary copper to young lambs. *Proc. Nutr. Soc.*, **32**, 21A.
- SUTTLE N.F., 1974. Recent studies of the copper-molybdenum antagonism. *Proc. Nutr. Soc.*, **33**, 299.
- SUTTLE N.F., 1977. Reducing the potential copper toxicity of concentrates to sheep by the use the molybdenum and sulphur supplements. *Anim. Feed. Sci. Technol.*, **2**, 235.
- SUTTLE N.F., 1981. Effectiveness of orally administered cupric oxide needles in alleviating hypocupraemia in sheep and cattle. *Vet. Rec.*, **108**, 417.
- TASSEL P., 1967. The effects of diet on reproduction in pigs, sheep and cattle. *Br. Vet. J.*, **123**, 364.
- TODD J.R., GRACEY J.F., 1959. Chronic copper poisoning in a young heifer. *Vet. Rec.*, **71**, 145.
- TOWERS N.R., YOUNG P.W., WRIGHT D.E., 1981. Effect of zinc supplementation on bovine plasma copper. *N.Z. Vet. J.*, **29**, 113.
- UNDERWOOD E.J., 1977. *Trace elements in human and animal nutrition*, 4th edition, Academic Press, New York.
- UNDERWOOD E.J., 1977. *Trace elements in human and animal nutrition*, 4th edition, Academic Press, New York.
- VAN RYSSEN J.B.J., STIELAU W.J., 1980a. The influence of dietary sulphur on copper and molybdenum metabolism in sheep. *S. Afr. J. Anim. Sci.*, **10**, 9.
- VAN RYSSEN J.B.J., STIELAU W.J., 1980b. The effect of various levels of dietary copper and molybdenum on copper and molybdenum metabolism in sheep. *S. Afr. J. Anim. Sci.*, **10**, 37.
- WAHLE K.W., DAVIES N.T., 1977. Involvement of copper in microsomal mixed function oxidase reactions : a review. *J. Sci. Food. Agric.*, **28**, 93.
- WARD C.M., 1978. Molybdenum toxicity and hypocuprosis in ruminants : A review. *J. Anim. Sci.*, **46**, 1078.
- WEISS E., BAUR P., PLANT P., 1968. L'intoxication du veau par le cuivre. *Zentralbl. Vet. Med.*, **15A**, 37.
- WHITEHOUSE M.W., WALKER W.R., 1978. Copper and inflammation. *Agents Actions*, **8**, 85.
- WINGE D.R., PREMAKUMAR R., WILEY R.D., RAJAGOPALAN K.V., 1975. Copper-chelatin : purification and properties of a copper-binding protein from rat liver. *Arch. Biochem. Biophys.*, **170**, 253.
- WOLTER P.R., 1975. Le courrier du praticien. *Rev. Méd. Vét.*, **126**, 317.