

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 12 juin 2013

## **AVIS**

### **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

**relatif à « la contamination d'agneaux par du cuivre : éventuelles répercussions sur  
la qualité sanitaire des viandes et abats qui en sont issus »**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont rendus publics.*

---

L'Anses a été saisie, le 17 décembre 2012, par la Direction générale de l'Alimentation (DGAI), d'une demande d'avis sur la contamination d'agneaux par du cuivre et les éventuelles répercussions sur la qualité sanitaire des viandes et abats qui en sont issus.

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Des agneaux, de race croisée Texel, nés en mars et avril 2012 dans le département de la Haute Vienne ont consommé de l'âge de un mois et demi jusqu'à sept mois, outre le lait maternel et l'herbe sur pâturage, un aliment industriel contenant du cuivre à 20 mg.kg<sup>-1</sup> de matière sèche (MS). Cet aliment est étiqueté « Aliment complémentaire au fourrage pour ruminants » sans mentionner spécifiquement ni les ovins, ni sa teneur en cuivre.

Il était prévu d'abattre ces animaux entre septembre et décembre 2012. Mais les signes cliniques suivants sont apparus début août dans ce lot de 160 agneaux : ictère, urine foncée, amaigrissement, mortalité après diarrhée verte. Les diarrhées vertes ont été observées sur un tiers des animaux. Les animaux dont les mères avaient le moins de lait, ont consommé d'avantage d'aliments et sont ceux qui ont présenté les signes cliniques les plus marqués.

Des analyses portant sur le cuivre ont été conduites sur des ovins (foie d'un animal mort et sérum d'un animal malade) le 29 août 2012, ainsi que sur le lot de l'aliment industriel consommé (20 mg.kg<sup>-1</sup> MS). Les résultats de ces analyses montrent des teneurs anormalement élevées en cuivre dans le foie (1970 mg.kg<sup>-1</sup> MS) et le sérum (5,16 mg.L<sup>-1</sup>) des animaux (Puls, 1994).

Suite au retrait de l'aliment fin août 2012, les signes cliniques se sont estompés progressivement bien qu'une diarrhée « classique » ainsi que des mortalités aient encore été observées. Au total, 23 mortalités ont été comptabilisées sur ce lot d'agneaux jusqu'au 20 novembre 2012.

Les agneaux font actuellement l'objet d'une mise sous séquestre. Néanmoins, la sortie de ces animaux peut être autorisée pour l'abattage sous réserve que les animaux sortants ne présentent aucun signe clinique de maladie et que les carcasses soient consignées dans l'attente de l'évaluation du risque pour le consommateur.

Par ailleurs, la DDCSPP 87 (Direction Départementale de la Cohésion Sociale et de la Protection des Populations de la Haute-Vienne) a effectué des prélèvements selon le protocole suivant :

- Au moins 5 prélèvements de sang sur animaux asymptomatiques
- Au moins 5 prélèvements de sang sur animaux malades
- Dans la mesure du possible, au moins 5 prélèvements de foie et muscle sur animaux morts
- Dans la mesure du possible, au moins 5 prélèvements de foie et muscle sur animaux asymptomatiques qui seront euthanasiés ou abattus

Les résultats d'analyse ont été transmis à l'Anses (cf. annexe).

Sur la base d'une **synthèse bibliographique** sur la pharmacocinétique (absorption, métabolisation, accumulation et excrétion) du cuivre chez les ovins exposés, *via* leur alimentation, à des doses élevées il est demandé à l'Anses d'évaluer le risque sanitaire lié à la présence de cet élément dans les denrées animales y compris pour les catégories de consommateurs sensibles à un excès de cuivre (patients atteints de la maladie de Wilson<sup>1</sup>).

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Anses a confié aux comités d'experts spécialisés « Alimentation animale » (CES ALAN) et « Evaluation des risques physiques et chimiques dans les aliments » (CES ERCA) l'instruction de cette saisine.

Ces travaux d'expertise sont issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

La présente expertise repose principalement sur des éléments d'éclairage fournis et validés par le CES « Alimentation animale » lors de sa séance du 19 février 2013 et portant sur le comportement du cuivre chez les ovins lors d'une ingestion de cuivre à des doses supérieures à la réglementation, à partir des données bibliographiques disponibles. Le CES « ERCA » s'est attaché à conclure sur le risque lié à la consommation des

<sup>1</sup> La maladie de Wilson est une maladie génétique autosomique récessive caractérisée par une accumulation toxique de cuivre essentiellement dans le foie et le système nerveux central. Les patients atteints de cette pathologie suivent un régime spécial privilégiant les aliments pauvres en cuivre. Crustacés, fruits secs, abats, chocolat noir, noix et champignons ne doivent pas être consommés en quantité importante.

denrées issues du troupeau concerné et a validé l'ensemble des travaux lors de sa séance du 17 mai 2013.

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DES CES ALAN ET ERCA

#### Sources de cuivre dans l'alimentation des ovins

Les plantes des prairies en zone tempérée contiennent en général peu de cuivre (3 à 8 mg.kg<sup>-1</sup> MS, Minson 1990) contrairement aux légumineuses, en général plus riches en ce métal (10 à 20 mg.kg<sup>-1</sup> MS). La biodisponibilité du cuivre des fourrages est généralement faible et fortement affectée par leurs concentrations en molybdène (Mo), soufre (S) et fer (Fe) (Underwood et Suttle, 1999). La teneur des fourrages en cuivre peut être accrue quand les surfaces ont été amendées avec des lisiers de porcs ou de volailles, notamment lorsque ces animaux monogastriques ont reçu des régimes enrichis en cuivre (100 à 250 mg.kg<sup>-1</sup> dans leur alimentation).

Parmi les végétaux, les graines de céréales sont également assez pauvres en cuivre (< 5 mg.kg<sup>-1</sup>, Todd, 1972). Les graines de légumineuses ou d'oléagineuses, particulièrement les co-produits de la distillerie, peuvent contenir des teneurs plus élevées en cuivre (Chooi et al. 1988) mais la disponibilité de ce métal est réduite, par la présence des antagonistes Mo, S ou Fe. Les denrées d'origine animale sont pauvres en cuivre, à l'exception de celles à base de foie.

L'eau douce contient du cuivre à des concentrations comprises entre 1 et 20 µg.L<sup>-1</sup> (OMS 1998, cité par NRC, 2005). Les concentrations en cuivre des sols sont très variables (par exemple entre 1 et 700 mg.kg<sup>-1</sup> de sol sec aux Etats-Unis). La valeur moyenne est évaluée à environ 25 mg.kg<sup>-1</sup> (OMS 1998, cité par NRC, 2005). Dans les conditions classiques d'élevage en France, c'est-à-dire pour une consommation de 3 L d'eau et 100 g de sol par jour, cet apport en cuivre reste marginal (< 3 mg.j<sup>-1</sup>).

Une dernière source de cuivre chez les ovins peut être l'ingestion accidentelle de sulfate de cuivre du pédiluve.

#### L'absorption et le métabolisme du cuivre

Le cuivre traverse les membranes cellulaires à l'aide de deux protéines de transport, Crt1 et Crt 2. Ces transporteurs facilitent l'absorption du cuivre par les entérocytes et les hépatocytes, mais également son efflux de ces mêmes cellules. Cependant, la fixation aux métallothionéines (MT) dans la muqueuse intestinale réduit l'absorption du cuivre et représente donc un moyen d'adaptation des animaux exposés à un afflux massif de cet élément (Cousin, 1985). Après son passage dans le sang portal, le cuivre se distribue dans les tissus, principalement lié à l'albumine plasmatique (Prohaska, 2006).

L'**absorption hépatique** se déroule en deux étapes : une fixation sur le glutathion suivie d'une liaison aux MT. Dans le foie, le cuivre peut être excrété par la sécrétion biliaire, stocké, ou bien utilisé pour la synthèse de céruloplasmine (Cp) (Bremner, 1993). La synthèse de cette dernière est plus faible chez les ruminants que chez les animaux monogastriques et le gène n'est exprimé que progressivement après la naissance de l'agneau. La sécrétion biliaire s'installe peu à peu après la naissance (Prohaska 2006), ce qui permet le recyclage entéro-hépatique mais aussi l'excrétion d'un excès de cuivre. Cette sécrétion biliaire augmente avec la concentration hépatique en cuivre et représente donc aussi un mécanisme de régulation (Suttle *et al.*, 2002). S'il y a une ingestion accrue de cuivre, les bovins limitent le stockage hépatique à des concentrations plus faibles que

les ovins (Phillippo & Graca 1983) ce qui semble être lié à une capacité de stockage plus faible du cuivre dans les lysosomes hépatiques chez les bovins que chez les ovins (Lopez-Alonso *et al.*, 2005).

L'absorption du cuivre à travers des membranes varie largement en fonction des régimes, notamment de la **présence d'antagonistes** comme le Mo, le S et le Fe. Suttle (1977) situe l'absorption du cuivre alimentaire aux alentours de 6% pour des agneaux en bergerie, éventuellement mis de temps en temps au pâturage ; cette absorption peut être réduite à 2% si les concentrations, dans l'aliment, en Mo ( $> 5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ou en Fe ( $> 800 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) sont élevées. Ainsi les besoins bruts des agneaux en cuivre s'échelonnent entre  $4,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  MS (absorption de 6%) et  $17 \text{ mg.kg}^{-1}$  MS (absorption de 1,5%). Une concentration en soufre supérieure à  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  de MS réduit également la disponibilité du cuivre par la formation de complexes (Suttle, 1991). *A contrario*, des concentrations faibles de Mo, S et de Fe dans les aliments augmentent l'absorption du cuivre et se traduit par une sensibilité accrue des ovins au cuivre.

La **compréhension du métabolisme du cuivre** nécessite d'intégrer les variations de l'absorption, le stockage hépatique et la sécrétion biliaire qui conduit *de facto* à l'excrétion fécale. La relation entre la concentration dans l'alimentation et celle dans le foie varie largement chez les ruminants. En effet les ruminants ont une faible capacité de régulation de l'absorption mais une très forte capacité de stockage hépatique, contrairement aux monogastriques. Ainsi les ruminants répondent rapidement à une concentration élevée en cuivre dans l'alimentation avec une augmentation de la concentration du cuivre dans le foie contrairement aux animaux monogastriques moins sensibles (Suttle *et al.* 2010).

La cuprémie semble varier en fonction du **génotype des ovins** (Suttle *et al.* 2002). Ainsi, Woolliams *et al.* (1986) montrent des différences très notables entre la race Welsh Mountains (cuprémie très élevée) et la race Scottish Black Face (cuprémie faible). Des différences sont également rapportées entre lignées de Mérinos, Suffolk et Texels (Judson *et al.*, 1994, Suttle *et al.*, 2002). Ces différences génétiques sont probablement dues à des différences de taux d'absorption et d'excrétion (Wiener *et al.* 1978 ; Woolliams *et al.*, 1982 ; Suttle *et al.*, 2002). Ainsi, les taux d'absorption indiqués ci-dessus correspondent à des agneaux de la race Scottish Black Face et devraient être réduits de moitié pour des génotypes ayant une absorption plus efficace comme par exemple la race Texel.

### **Les concentrations tissulaires**

L'organe accumulant le plus le cuivre est le foie ( $20$  à  $900 \text{ mg.kg}^{-1}$  MS), suivi par les reins ( $\leq 14 \text{ mg.kg}^{-1}$  MS).

Les concentrations du cuivre dans le muscle d'ovins ne dépassent que rarement  $4 \text{ mg.kg}^{-1}$  MS (Zervas *et al.*, 1990) et sont en moyenne égales à  $2,8 \text{ mg.kg}^{-1}$  MS<sup>2</sup> (Grace, 1983 ; Puls, 1994).

Dans le cœur, des concentrations de  $7 \text{ mg.kg}^{-1}$  MS ont été rapportées (Zervas *et al.*, 1990).

La concentration du cuivre dans la laine (Grace, 1983) se situe aux alentours de  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  (Puls, 1994). Celle dans le lait est très basse avec  $1 \text{ mg.L}^{-1}$  (Underwood, 1977).

Zervas *et al.* (1990) ont rapporté que la concentration en cuivre dans le muscle passe de  $5$  à  $8 \text{ mg.kg}^{-1}$  de MS en cas d'ingestion prolongée (91 j) de fortes quantités de sulfate de

<sup>2</sup> En considérant une teneur en eau dans les muscles d'environ 65% (base de données du CIQUAL)

cuiivre ( $30 \text{ mg.kg}^{-1}$  d'aliment) alors que les concentrations dans le foie augmentent d'un facteur 7 (de  $350$  à  $2400 \text{ mg.kg}^{-1}$  de MS).

Puls (1994) indique les concentrations en cuivre qui reflètent un apport toxique chez les ovins : foie  $> 900 \text{ mg.kg}^{-1}$  MS, reins et cerveau  $> 60 \text{ mg.kg}^{-1}$  MS, sérum  $> 4 \text{ mg.L}^{-1}$ . Cependant, compte tenu des caractéristiques cinétiques du cuivre, ses concentrations sériques ne permettent pas de définir le véritable statut cuprique de l'animal. En effet, la concentration circulante augmente lorsque les capacités de stockage du foie sont saturées (NRC, 2005).

**L'excrétion du cuivre** chez les ovins est majoritairement fécale (Underwood & Suttle, 1999), son excrétion urinaire étant en général faible et ne variant que très peu en fonction de l'ingestion de cuivre (Smith *et al.*, 1968).

### **L'intoxication au cuivre chez les ovins**

L'intoxication aiguë n'est pas traitée ici car elle est en dehors du champ de la saisine. L'intoxication chronique du mouton par le cuivre est caractérisée par une accumulation de cet élément principalement dans le foie sur une période de plusieurs semaines voire de plusieurs mois.

Les animaux exposés accumulent le cuivre essentiellement dans le foie, et dans un degré moindre dans les reins, sans présenter de signes cliniques majeurs dans une première phase (phase préhémolytique). Une réduction des performances n'est pas un signe spécifique et est en général attribuée à d'autres causes. Avec l'installation d'une nécrose hépatique progressive, les activités de certaines enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, glutamate deshydrogénase) augmentent dans le sérum sans que la cuprémie n'augmente significativement (Howell & Gooneratne, 1987). Même si certaines lésions hépatiques peuvent être objectivées au plan biochimique ou histologique dès une concentration en cuivre dans le foie de  $350 \text{ mg.kg}^{-1}$  MS, des signes cliniques ne sont guère observables sur l'animal en dessous de  $1000 \text{ mg.kg}^{-1}$  MS (Underwood & Suttle, 1999). La deuxième phase, hémolytique, est caractérisée par une prostration des animaux, une anorexie, une polydipsie, des muqueuses ictériques, des urines très foncées ; la mort de l'animal est inéluctable (Howell & Gooneratne, 1987). Les concentrations en cuivre dans le sang et les reins augmentent dans la phase hémolytique.

Le cas le plus classique d'une telle intoxication est l'agneau de bergerie nourri essentiellement avec de l'aliment concentré. Cependant, des agneaux pâturant un fourrage pauvre en Mo et contenant des plantes hépatotoxiques peuvent également s'intoxiquer (Underwood & Suttle, 1999).

D'autres facteurs sont à prendre en compte dans le cas d'intoxication chronique.

- Une concentration élevée de Mo (par ex.  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) et de S (par ex.  $2 \text{ g.kg}^{-1}$ ) réduit la sensibilité d'animaux pourtant exposés à une ration à  $45 \text{ mg.kg}^{-1}$  de cuivre (Suttle, 1977). Une action antagoniste semblable est rapportée par une concentration élevée en zinc (Bremner *et al.*, 1976) ou encore en fer. *A contrario*, des rations pauvres en ces antagonistes rendent les animaux très sensibles, même à des concentrations en cuivre assez faibles ( $15$  voire  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) (NRC, 2005).
- Des mycotoxines (White *et al.*, 1994) ou des alcaloïdes pyrrolizidines, contenues dans certaines plantes (Héliotropes d'Europe, *Trifolium mediterraneum*, *Senecio* spp.) peuvent augmenter la sensibilité des animaux au cuivre alimentaire par leur action hépatotoxique (Howell *et al.*, 1991).

- Les agneaux sont plus sensibles que les ovins adultes. En effet, Hogan *et al.* (1968) observent une intoxication des agneaux après une longue exposition à un aliment contenant  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ , alors que Mac Pherson *et al.* (1997) l'ont observé chez des brebis à des concentrations de  $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ .
- La littérature rapporte également une sensibilité variable des ovins en fonction du génotype. Ainsi, les races Texel, Orkney et Welsh Mountains semblent particulièrement sensibles. Les races Suffolk, Scottish Blackface, Frisonne, Ile de France, Cheviot, Leicester, Dorset Horn, Mérinos ont une sensibilité intermédiaire. Les races Finnois, Romanov et Deutscher Schwarzkopf sont peu sensibles (Littledike et Young, 1993 ; Puls 1994).

**L'intoxication du mouton par le cuivre** est liée à leur faible capacité d'augmenter la sécrétion biliaire après une ingestion accrue. Cette sensibilité est renforcée chez les jeunes animaux en raison d'une absorption plus élevée du cuivre.

La tolérance maximale des ovins au cuivre est de  $15 \text{ mg.kg}^{-1}$  dans l'alimentation (NRC, 2005), même si une certaine sensibilité peut apparaître à des concentrations plus faibles en cuivre à condition qu'elles soient associées à des teneurs faibles en Mo ( $< 3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) et/ou en S ( $< 0,2\%$ ).

Le NRC (2005) module ce seuil de tolérance en fonction de (1) la durée d'exposition des animaux, (2) l'âge des ovins, (3) la concentration du cuivre dans le foie avant l'exposition à une dose accrue, (4) la présence éventuelle d'hépatotoxines et l'état hépatique et finalement (5) les concentrations de zinc et du fer dans la ration.

### **Interprétation des résultats analytiques et conclusions du CES ERCA**

La teneur en cuivre des foies analysés et les signes cliniques présentés par les agneaux permettent de conclure à une intoxication chronique par le cuivre entraînant la mort de ceux ayant présenté les symptômes les plus sévères.

Après le retrait de cet aliment, les éléments évoqués dans la saisine indiquent une moindre incidence des signes cliniques, sans cependant qu'ils ne disparaissent complètement à la mi-janvier 2013 (dernier cas de mortalité transmis à l'Anses).

La bibliographie ne donne aucun élément laissant supposer une accumulation du cuivre dans le muscle, y compris lors d'apports alimentaires élevés (Zervas *et al.*, 1990). Ceci est vérifié par les dosages de cuivre dans le muscle réalisés sur trois agneaux décédés entre mi-novembre 2012 et mi-janvier 2013 ( $1,5 \pm 0,4$  à  $1,9 \pm 0,7 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ MS}^3$ ). Ces teneurs sont du même ordre de grandeur que les données disponibles dans la littérature ou que celles mesurées dans le cadre de l'étude EAT2<sup>4</sup> sur des viandes de mouton analysées telles que consommées (entre  $2,1$  et  $3,7 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ MS}$ ,  $n = 16$  échantillons composites).

Le foie, et dans une moindre mesure les reins, sont des organes dans lesquels le cuivre s'accumule. Les concentrations très élevées de cuivre dans les foies analysés sur des agneaux morts entre fin août et mi-janvier (entre  $494 \pm 128$  et  $1970 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ MS}^3$ )

<sup>3</sup> Des teneurs en eau de 65%, 70% et 80 % ont été retenues respectivement pour les muscles, foies et reins analysés.

<sup>4</sup> L'étude de l'alimentation totale (EAT2) est une étude nationale de surveillance de la contamination chimique et de la composition en nutriments des aliments tels que consommés (Anses, 2011)

confirment les données de la littérature et traduisent des niveaux d'exposition élevés. Les teneurs relevées dans les reins de ces mêmes agneaux sont comprises entre  $1,8 \pm 0,5$  et  $13,6 \pm 3,5 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ MS}^3$ .

S'il est possible d'observer une diminution des concentrations en cuivre dans le temps à partir des données d'analyses fournies par la DGAI (prélèvements de foies, reins sur quatre agneaux décédés à 3 semaines d'intervalle au minimum), les éléments suivants :

- tous les agneaux du lot exposé n'ont pas consommé la même quantité d'aliment surdosé (parts variables de l'aliment concentré, du lait maternel, de l'herbe en pâturage) ;
- le niveau d'exposition inconnu des agneaux à d'autres oligoéléments ayant pu limiter l'absorption du cuivre (molybdène, soufre et fer) ;
- la variabilité physiologique intra-espèce;

ne permettent pas de prédire une valeur moyenne de la concentration en cuivre dans les foies et les reins pour l'ensemble du cheptel.

En l'absence de résultats de dosage suffisants sur les abats issus des animaux asymptomatiques, il est impossible de se prononcer sur leur comestibilité.

Les dosages de cuivre dans le sérum d'un plus grand nombre d'agneaux malades et asymptomatiques ne permettent pas non plus de prédire les teneurs en cuivre dans les foies et reins des agneaux analysés ni d'apprécier le niveau de déplétion en cuivre des agneaux du cheptel.

**En conclusion, le CES note que l'acceptation des animaux à l'abattoir est soumise à l'évaluation de leur état de bonne santé *ante mortem* par les services vétérinaires.**

**Concernant les agneaux asymptomatiques issus de ce cheptel, le CES ERCA considère, au regard des données disponibles, que :**

- la consommation des muscles n'est pas de nature à entraîner un risque sanitaire pour les consommateurs (dont les patients atteints de la maladie de Wilson<sup>5</sup>).
- le risque lié à la consommation des abats ne peut pas être évalué. Cependant, le CES ERCA rappelle que l'étude de l'alimentation totale (EAT2) conclut que 2,6 % des adultes et 0,8 % des enfants présentent des expositions au cuivre dépassant la limite de sécurité de  $5 \text{ mg.j}^{-1}$  (SCF, 2006)<sup>6</sup>. Par ailleurs, les résultats de l'EAT2 indiquent que les abats<sup>7</sup> sont un fort contributeur à l'exposition au cuivre des consommateurs.

<sup>5</sup> La maladie de Wilson est une maladie génétique autosomique récessive caractérisée par une accumulation toxique de cuivre essentiellement dans le foie et le système nerveux central. Les patients atteints de cette pathologie suivent un régime spécial privilégiant les aliments pauvres en cuivre. Crustacés, fruits secs, abats, chocolat noir, noix et champignons ne doivent pas être consommés en quantité importante.

<sup>6</sup> Cette limite de sécurité a été fixée par le SCF en 2006 en considérant comme effet critique l'hépatotoxicité.

<sup>7</sup> Toutes espèces confondues

#### **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions des CES ALAN et ERCA.

**Le directeur général**

Marc Mortureux



## MOTS-CLES

*Cuivre, alimentation animale, ovins*

## BIBLIOGRAPHIE

ANSES (2011) Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2): Tome 1 - Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. (p. 348) Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Bremner I, Young BW, Mills CF, 1976. Preventive effect of zinc supplementation against copper toxicosis in sheep. *Br J Nutr.* 36, 551-561.

Bremner I, 1993. Metallothioneine in copper deficiency and toxicity. In: *Proceedings of the 8<sup>th</sup> International Symposium of Trace Elements in Man and Animals*. Ed Media Touristik Gersdorf, Germany, 507-515.

Chooi KF, Hutagalung RI, Wan Mohammed WE, 1988. Copper toxicity in sheep fed oil-palm products. *Austr. Vet. J.* 66, 156-157.

Cousin RJ, 1985. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc with special reference to metallothioneine caeruloplasmin. *Physiol. Rev.* 65, 238-309.

Grace ND, 1983. Amounts and distribution of mineral elements associated with the fleece-free empty body weight gains of grazing sheep. *N Z J Agric. Res.* 26, 59-70.

Hogan KG, Money DFL, Blayney A, 1968. The effect of a molybdate and sulfat supplement on the accumulation of copper in the livers of penned sheep. *N.Z.J. Agric. Res.* 11, 435-444.

Howell JM, Deol HS, Dorling PR, Thomas JB, 1991. Experimental copper and heliotrope intoxication in sheep; morphological changes. *J Comp. Pathol.* 105(1), 49-74.

Howell JM, Gooneratne SR, 1987. The pathology of copper toxicity in animals. In: *Copper in Animals and Man*. Vol II, ed. Boca Raton FL, CRC Press, p 53-78.

Judson JG, Walkley JR, James PJ, Kleeman DO, Ponzoni RW, 1994. Genetic variation in trace elements status of Merino sheep. *Proc. Austr. Soc. AQnim. Prod.* 20, 438.

Littledike ET, Young LD, 1993. Effect of sire and dam breed on copper status of fat lambs. *J. Anim. Sci.* 71, 774-778.

Lopez-Alonso M, prieto F, Miranda M, Castillo C, Hernandez JR, Benedito JL, 2005. Intracellular distribution of copper and zinc in the liver in copper-exposed cattle from northwest Spain. *Vet. J.* 170, 332-338.

MacPharson A, Milne EM, Mac Pherson AJ, 1997. Copper poisoning in ewes. *Vet. Rec.* 141, 631.

Minson DJ, 1990. *Forage in Ruminant Nutrition*. New York, Academic Press.

NRC, 2005. *Mineral Tolerances in Animals*. 2<sup>nd</sup> edition. National Academy of Sciences. Washington DC.

Phillippo D, Graca DS, 1983. Biliary copper secretion in cattle. *Proc. Nutr. Soc.* 42, 46A.

Prohaska JR, 2006. Copper. In: *Present knowledge in Nutrition*. 7<sup>th</sup> edition. International Life Science Institut-Nutrition Foundation. Washington, DC.

Puls R., 1994. *Mineral Levels in Animal Health*. 2<sup>nd</sup> edition. Clearbrook, Sherpa International, 105-109.

SCF. 2006. *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*

- Smith BSW, Field AC, Suttle NF, 1968. Effect of the intake of copper, molybdenum and sulfate on the copper metabolism in the sheep. III. Studies with radioactive copper in male castrated sheep. *J. Comp. Pathol.* 78, 449-461.
- Suttle NF, 1977. Reducing the potential copper toxicity of concentrates to sheep by the use of molybdenum and sulfur supplements. *Anim. Feed Sci. technol.* 2, 235-246.
- Suttle NF, 1991. The interaction between copper, molybdenum and sulfur in ruminant nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* 11, 121-140.
- Suttle NF, Lewis RM, Small JNW, 2002. Effects of breed and family on rate of copper accretion in the liver of purebred Charollais, Suffolk and Texel lambs. *Anim. Sci.* 75, 295-302.
- Suttle NF, 2010. Copper. In: *Mineral Nutrition of Livestock*. 4<sup>th</sup> edition, p 255-305
- Todd JR, 1972. Copper, molybdenum and sulfur contents of oats and barley in relation to chronic copper poisoning in housed sheep. *J. Agric. Sci. Cambridge* 79, 191-195.
- Underwood EJ, 1977. *Trace elements in Human and Animal nutrition*, 4<sup>th</sup> edition, New York, Academic Press.
- Underwood EJ, Suttle NF, 1999. *The mineral nutrition of livestock*. 3<sup>rd</sup> edition, ed. New York, CABI Publishing.
- White CL, Masters DG, Paynter DI, McHowell J, Roe SP, Barnes MJ Allen JG, 1994. The effects of supplementary copper and a mineral mix on the development of Lupinosis in sheep. *Austr. J. Agric. Res.* 45, 279-291.
- Wiener G, Suttle NF, Field AC, Herbert JG, Woolliams JA, 1978. Breed differences in copper metabolism in sheep. *J. Agric. Sci. Cambridge* 91, 433-441.
- Woolliams JA, Suttle NF, Wiener G, Field AC, Woolliams C, 1982. The effect of breed of sire on the accumulation of copper in lambs with particular reference to copper toxicity. *Anim. Prod.* 35, 299-307.
- Woolliams C, Suttle NF, Woolliams JA, Jones DG, Wiener G, 1986. Studies on lambs from lines genetically selected for low or high plasma copper status. 1. Differences in mortality. *Anim. Prod.* 43, 293-301.
- Zervas G, Nikolaou E, Mantzios A, 1990. Comparative study of chronic copper poisoning in lambs and young goats. *Anim. Prod.* 50, 497-506.

**ANNEXE : TENEURS EN CUIVRE MESUREES DANS DIFFERENTS AGNEAUX DU CHEPTEL  
CONCERNE PAR LES CAS D'INTOXICATION AU CUIVRE**

Etat général de l'agneau au moment du prélèvement	Date du prélèvement	Foie (mg.kg <sup>-1</sup> MS et incertitude analytique) <sup>1</sup>	Rein (mg.kg <sup>-1</sup> MS et incertitude analytique) <sup>2</sup>	Muscle (mg.kg <sup>-1</sup> MS et incertitude analytique) <sup>3</sup>	Sang (mg.L <sup>-1</sup> et incertitude analytique)	Sérum (mg.L <sup>-1</sup> et incertitude analytique)
Mort	29/08/2012	1970				
Malade <sup>4</sup>	29/08/2012				5,2	
Mort	21/11/2012	950 ± 250	13,6 ± 3,5	1,9 ± 0,7		
Mort	11/12/2012	895 ± 235	7,5 ± 1,9	1,6 ± 0,4		
Mort	16/01/2013	494 ± 128	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,4		
Malade	05/12/2012				1,1 ± 0,3	0,8 ± 0,2
Malade	05/12/2012				0,9 ± 0,2	0,3 ± 0,1
Malade	05/12/2012				0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,1
Malade	05/12/2012				0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2
Malade	05/12/2012				0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2
Asymptomatique	05/12/2012				1,1 ± 0,3	0,9 ± 0,2
Asymptomatique	05/12/2012				0,9 ± 0,2	0,7 ± 0,2
Asymptomatique	05/12/2012				0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,1
Asymptomatique	05/12/2012				0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2
Asymptomatique	05/12/2012				0,8 ± 0,2	0,6 ± 0,2

NB : les deux premiers prélèvements ont été réalisés par un laboratoire différent qui n'a pas renseigné l'incertitude de mesure

<sup>1</sup> : teneur moyenne en eau des foies : 80 % (donnée transmise par le laboratoire)

<sup>2</sup> : teneur moyenne en eau des reins : 70% (donnée transmise par le laboratoire)

<sup>3</sup> : teneur moyenne en eau des muscles : 65 % (donnée estimée à partir de la base de données CIQUAL<sup>8</sup>)

<sup>4</sup> : l'agneau est mort 2 jours après le prélèvement

<sup>8</sup> Cette base de données est consultable sur <http://www.ansespro.fr/TableCIQUAL/index.htm>