

**RECHERCHE SUR LA SIGNIFICATION PRONOSTIQUE DES VARIATIONS DE LA  
ZINCÉMIE AU COURS D'UNE PNEUMONIE EXPERIMENTALE A PASTEURRELLA  
HAEMOLYTICA A1 CHEZ LE VEAU**

ESPINASSE (J.)\*, SCHELCHER (F.)\*, VALARCHER (J.-F.)\*, VIDAL (J.)\*\*,  
SAINTAGNE (J.)\*\*, CHABANET (D.)\*\*, MADELENAT (A.)\*

- \* Département de Physiopathologie Animale, Ecole Nationale Vétérinaire,  
23 chemin des Capelles, 31076 Toulouse Cedex.  
\*\* Laboratoire Vétérinaire Départemental - B.P. 814 - 12008 Rodez Cedex

**INTRODUCTION**

Le rôle essentiel du zinc dans les processus normaux de la vie est bien établi, par contre son implication en pathologie est encore floue. La distribution du zinc entre plasma, foie (organe de stockage principal) et tissus est modifiée au cours de processus infectieux et/ou inflammatoires. Les cellules de l'inflammation produisent des médiateurs capables d'augmenter la captation hépatique du zinc et d'entraîner une hypozincémie. Cette hypozincémie semble favoriser elle-même la diapedese et la phagocytose leucocytaire. En pathologie bovine un certain nombre d'observations effectuées au cours de diverses maladies infectieuses spontanées<sup>1</sup> ou expérimentales<sup>2-3</sup> dont les maladies respiratoires de type bronchopneumonie infectieuse enzootique (BPIE)<sup>1-2-4</sup> ont montré la réalité de l'hypozincémie conférant même à ce paramètre la valeur d'un indicateur de l'infection<sup>2</sup>. Disposant d'un modèle de pasteurellose respiratoire expérimentale à *Pasteurella haemolytica* bioséro groupe A1 (Pha1) chez le veau au cours duquel symptômes et lésions font régulièrement l'objet d'une évaluation objective, il nous est apparu intéressant de rechercher des relations entre zincémie/scores cliniques et nécropsiques afin d'essayer d'en déduire des informations pronostiques.

**MATERIEL ET METHODES**

Les animaux, le schéma expérimental utilisés et les contrôles effectués dans cet essai sont ceux exposés par ESPINASSE et al.<sup>6</sup>. Pour les veaux entrant dans l'essai, un prélèvement de sang fait avec les précautions d'usage pour le dosage des oligo-éléments a été réalisé tous les jours jusqu'à leur mort ou leur sacrifice, le matin avant la buvée, afin de doser le zinc plasmatique par une méthode de spectrophotométrie par absorption atomique et le fibrinogène par une méthode pondérale.

**RESULTATS**

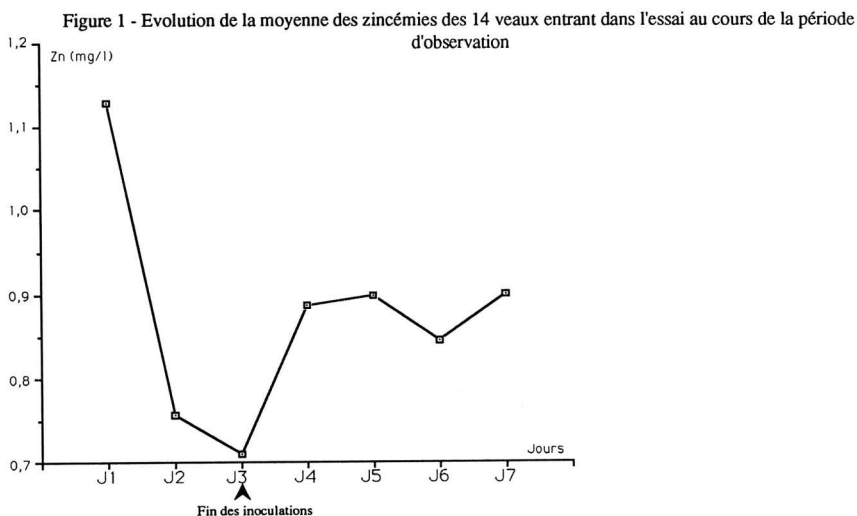
Le tableau I rassemble les résultats des zincémies pour les 14 veaux entrant dans cet essai :

Tableau I : Zincémie (mg/l) des 14 veaux entrant dans l'essai avec leur traitement et leur devenir respectif

	Veau n°	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
Témoins non traités (T)	1	1,10	1,35 +						
	7	1,18	0,76	0,47	+				
	13	1,08	0,61	0,51 +					
	16	1,20	0,73	0,68	0,66	0,70	0,88	1,02	1,12**
Traités avec Ceftiofur (5 jours)	3	1,35	0,51	0,84	0,84	0,91	0,80	0,63*	
	6	1,14	0,61	0,79	0,97	1,02	1,20	1,04*	
	9	1,01	ND	0,66	0,74	0,85	0,92	0,97	1,10**
	15	1,40	0,52	0,73	1,06	1,13	1,12	0,82*	
	18	1,32	1,26	0,62	0,77	0,84	0,74	0,74	0,86**
Traités avec Ceftiofur 5 jours et acétate de méthyl prédnisolone (3 jours)	2	1,22	0,85	0,64	0,92	0,89	0,67	0,73	0,60**
	8	0,80	0,58	0,92	1,37	0,89	1,06	1,17*	
	11	0,94	0,76	1,00	0,82	0,71	0,69	0,98	0,99**
	14	1,00	0,66	0,63	0,76	0,98	0,94	ND	
	17	1,07	0,63	0,75	0,84	0,96	0,90	0,90*	

+ morts, tous les autres ont été sacrifiés à J7\* ou à J8\*\* - ND = non déterminé

La figure 1 montre l'évolution de la moyenne des zincémies des 14 veaux au cours de la période d'observation :



La comparaison par analyse de la variance de la zincémie des veaux considérés comme cliniquement normaux (note moyenne générale de maladie = NMGM < 1,5) et malades (NMGM > 1,5) montre une différence significative ( $p \leq 0,01$ ) (Figure 2). Il en est de même si l'on compare la zincémie des veaux cliniquement normaux et à note moyenne générale pulmonaire (NMGP) faible (NMGM < 1,5 et NMGP < 1,5) et ceux à NMGM > 1,5 et NMGP > 1,5. A signaler par ailleurs que la comparaison entre le taux du fibrinogène des veaux dont la moyenne des valeurs de la zincémie est < 0,96 mg/l et ceux dont la zincémie est > 0,96 mg/l montre une différence significative ( $p \leq 0,05$ ).

Pour les animaux dont la zincémie avant la mort ou le sacrifice est inférieure à 0,96 mg/l le coefficient de corrélation est significatif entre la zincémie terminale et NMGP ( $p \leq 0,01$ ), la zincémie terminale et le poids des poumons ( $p \leq 0,05$ ) (Figures 3 et 4). Ces liens n'existent plus pour les animaux à zincémie normale.

## DISCUSSION

Dans notre modèle de bronchopneumonie expérimentale du veau, sans tenir compte de l'effet des thérapeutiques en évaluation, la diminution de la moyenne quotidienne de la zincémie est concomitante des inoculations de cultures de Pha1 en phase logarithmique (Figure 1). Des faits analogues ont été rapportés par MEVIUS et al. <sup>6</sup>, HARLAND et al. <sup>7</sup> dans un modèle de pneumopathie associant le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine (RIB) et Pha1. Pour les derniers s'il existe déjà une diminution de la zincémie après l'inoculation du virus RIB, celle-ci est plus importante après l'infection par Pha1. Toujours dans des conditions expérimentales ORR et al. <sup>8-9</sup>, CHIRASE et al. <sup>10</sup> ont aussi observé une chute de la zincémie après inoculation à des bovins du virus RIB. Chez des jeunes bovins récemment installés dans des feedlots, ces mêmes auteurs ont également noté une hypozincémie ; la chute du zinc plasmatique étant en relation avec l'intensité des troubles respiratoires.

La corrélation entre les taux de fibrinogène et le niveau de la zincémie confirme la liaison entre la zincémie et la réaction inflammatoire provoquée par une inoculation de Pha1. Il semble bien en effet que l'hypozincémie ne soit que partiellement imputable à la diminution de la prise alimentaire <sup>8</sup>, elle résulterait plutôt de l'activation des macrophages libérant des cytokines comme le facteur de nécrose des tumeurs et l'interleukine 1 avec redistribution de certains oligo-éléments du plasma vers le système réticulo-endothélial <sup>6</sup>.

La constatation dans notre modèle de pasteurellose respiratoire de relations significatives au plan statistique entre la zincémie, les symptômes et les lésions permet de préciser et de confirmer les observations de HARLAND et al. <sup>7</sup>, ORR et al. <sup>9</sup>, faites à la fois dans un modèle expérimental de BPIE et dans la maladie naturelle. Dans ces conditions les mesures de la zincémie pourraient avoir une valeur prédictive sur l'évolution des BPIE des jeunes bovins. Des essais cliniques terrain en cours de réalisation devraient permettre de vérifier cette hypothèse.

Figure 2 : Répartition en fonction des zincémies des notes moyennes générales de maladie

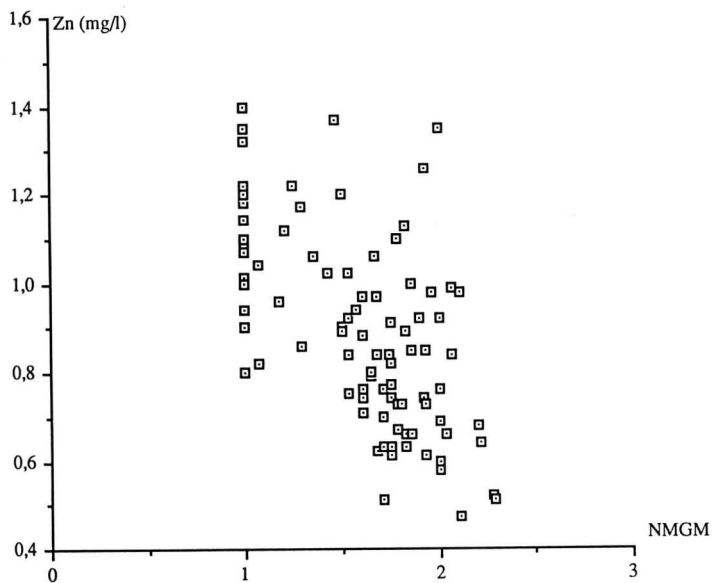


Figure 3 : Répartition en fonction des zincémies terminales des notes moyennes générales pulmonaires

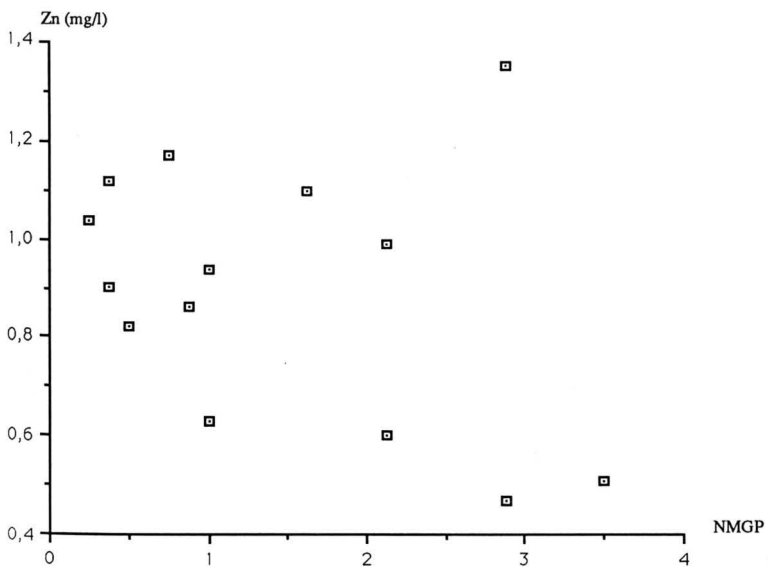
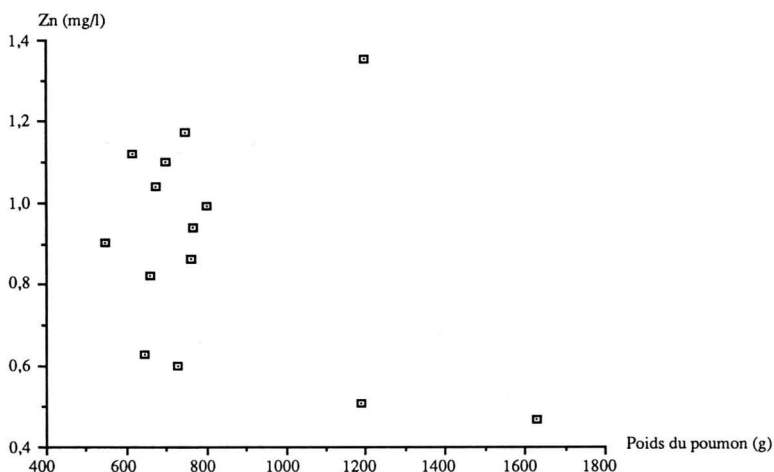


Figure 4 : Répartition en fonction des zincémies terminales des poids des poumons



## SUMMARY

14 calves of the same breed and age were inoculated with a *Pasteurella haemolytica* A1 (Pha1) isolate as described in a previously published protocol. From the onset of the disease, 5 received an antibiotic treatment, 5 others a treatment combining the same antibiotic with a steroidal anti-inflammatory drug while 4 animals did not receive any treatment. A clinical examination was carried out twice a day to determine a mean disease score (MDS). After death or sacrifice the lungs were weighed, the extent of the lesions quantified in a score (mean lung score = MLS) based on combined inspection and palpation. A blood sample was taken each day from each calf with the usual precautions, and the plasma zinc content determined by atomic absorption spectrophotometry. The observations were made over a period of 8 days. 88 zinc determinations were performed. The analysis of variance showed a significant difference ( $p \leq 0,01$ ) between the plasma zinc content of calves considered to be clinically normal (MDS < 1,5) and diseased calves (MDS > 1,5), also a significant difference ( $p \leq 0,01$ ) between the plasma zinc contents of calves in which MDS < 1,5 + MLS < 1,5 and those in which MDS > 1,5 + MLS > 1,5. The correlation coefficient between terminal zinc levels and lung score ( $p \leq 0,01$ ) and between terminal zinc levels and lung weight ( $p \leq 0,05$ ) in animals in which the plasma zinc content before death or sacrifice was < 0,96 mg/l, was also significant. These linkages were not apparent in animals with normal plasma zinc levels. In our respiratory disease model these results confirm the linkage between zinc content and the inflammatory reaction brought about by intratracheal inoculation with Pha1. They also demonstrate a relationship between hypozincaemia and pulmonary lesions. They therefore have a certain prognosis value. For these different reasons the plasma zinc content could serve as an indicator and provide information about bovine respiratory disease complex evolution.

## RESUME

14 veaux de la même race et du même âge ont été inoculés avec un isolat de *Pasteurella haemolytica* A1 (Pha1) selon un protocole déjà publié. Dès le début des troubles, 5 d'entre eux ont reçu un traitement antibiotique, 5 autres un traitement associant le même antibiotique avec un anti-inflammatoire stéroïdien, 4 animaux n'ont reçu aucun traitement. Un examen clinique effectué deux fois par jour permettait d'établir une note moyenne générale de maladie (NMGM). Après la mort ou le sacrifice les poumons étaient pesés, l'étendue des lésions objectivée par un score (NMGP) combinant le résultat de l'inspection et de la palpation. Tous les jours une prise de sang effectuée avec les précautions d'usage permettait pour chaque veau une mesure du zinc plasmatique par une méthode de spectrophotométrie par absorption atomique. Les observations se sont déroulées sur une période de 8 jours. 88 dosages de la zincémie ont été réalisés. Par analyse de la variance il apparaît une différence significative ( $p \leq 0,01$ ) entre la zincémie des veaux considérés comme cliniquement normaux (NMGM < 1,5) et ceux comme malade (NMGM > 1,5), également une différence significative ( $p \leq 0,01$ ) entre la zincémie des veaux à la fois NMGP < 1,5 + NMGM < 1,5 et ceux NMGM >

1,5 + NMGP >1,5. Par ailleurs pour les sujets dont la zincémie avant la mort ou le sacrifice est < 0,96 mg/l, le coefficient de corrélation est significatif entre la zincémie terminale et le score pulmonaire ( $p \leq 0,01$ ), la zincémie terminale et le poids des poumons ( $p \leq 0,05$ ). Ces liens n'existent plus pour les animaux à zincémie normale. Dans notre modèle de maladie respiratoire ces résultats confirment la liaison entre la zincémie et la réaction inflammatoire provoquée par l'inoculation intratrachéale de Pha1. Ils établissent également une relation entre l'hypozincémie et les lésions pulmonaires. Ils ont donc une certaine valeur pronostique. Pour ces différentes raisons la zincémie pourrait être un indicateur capable de renseigner sur l'évolution des BPIE.

## RESUMEN

14 terneros de la misma raza y edad fueron inoculados con una cepa de *Pasteurella hemolitica* A1 (Pha1) según un protocolo descrito anteriormente. Desde la aparición de los síntomas 5 de ellos reciben un antiinflamatorio esteroidal, los últimos 4 animales no fueron tratados. Un examen clínico realizado dos veces por día permite de establecer una nota media general de la enfermedad (NMGE) y consecutivamente a la muerte o sacrificio del animal, los pulmones fueron pesados y sus lesiones anotadas en una nota media general pulmonar (NMGP) por combinación de los resultados obtenidos por la inspección y palpación. Todos los días y con las precauciones habituales una toma de sangre fue realizada para determinar por espectro fotometría por absorción atómica el nivel del zinc en el plasma. La toma de sangre se repitió durante 8 días. 88 análisis de zinc en el plasma fueron así realizados. Por análisis de varianzas aparece una diferencia significativa ( $< 0,01$ ) entre los niveles de zinc en los terneros sanos NMGE < 1,5 y enfermos NMGE > 1,5 y además entre los con NMGE < 1,5 + NMGP < 1,5 y los terneros NMGE > 1,5 + NMGP > 1,5. Además en los terneros con un nivel de zinc de < 0,96 mg/l antes de la muerte o sacrificio el coeficiente de correlación es significativo entre el nivel de zinc terminal y el peso de los pulmones ( $p < 0,05$ ). Correlación que deja de existir en los animales con nivel de zinc normal. En el modelo de enfermedad respiratoria utilizados los resultados confirman la relación entre el nivel de zinc en sangre y la reacción inflamatoria provocada por la inoculación intratraqueal de Pha1 y establecen igualmente una relación entre la baja del nivel del zinc y las lesiones pulmonares. Ambas relaciones tienen un cierto valor en el pronóstico. De lo expuesto se deduce que el nivel de zinc en la sangre puede ser un indicador de la evolución de las enfermedades respiratorias en bovidos.

## REFERENCES

- CORRIGAL, W., DALGARNO, A.C., EWEN, A.L., WILLIAMS, R.B., Modulation of plasma copper and zinc concentrations by disease states in ruminants. *Vet. Rec.* 99 : 396-397. 1976.
- DELPECHIN, B.O., BLODEN, S., HOUREMANS, M., NOIRFALISE, A., ANSAY, M., Clinical and experimental modifications of plasma iron and zinc concentrations in cattle. *Vet. Rec.* 116 : 519-521. 1985.
- GROOTHUIS, D.G., VAN MIERT, A.S.J.P.A.M., SCHOTMAN, A.J.N., Zinc concentration in plasma during experimental *Salmonella dublin* infection and endotoxin induced fever in calves. *Vet. Rec.* 109 : 116-177. 1981.
- ORR, C.L., HUTCHESON, D.P., GRAINGER, R.B., CUMMINS, J.M., MOCK, R.E., Serum copper, zinc, calcium and phosphorus concentration of calves stressed by bovine respiratory disease and infectious bovine rhinotracheitis. *J. Anim. Sci.* 68 : 2893-2900. 1990.
- ESPINASSE, J., BOST, F., MADELENAT, A., SCHELCHER, F., VALARCHER, J.F., Efficacité d'une nouvelle céphalosporine (Ceftiofur) associée ou non à un anti-inflammatoire stéroïdien (acétate de méthyl prednisolone) dans un modèle expérimental de pasteurellose respiratoire à *Pasteurella haemolytica* bioserogroupe A1 chez le veau. XVIIth World Buiatric Congress, St Paul Minnesota, 1992.
- MEVIUS, D.J., BREUKINK, H.J., VAN MIERT, A.S.J.P.A.M., KESSELS, D.G.F., JOBSE, A.J., SMIT, J.A.H., Effect of experimentally induced *Pasteurella haemolytica* infection in dairy calves on the pharmacokinetics of flumequine. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 14 : 174-184. 1991.
- HARLAND, R.J., SMART, M.E., CAMPOS, M., JANZEN, E.D., Plasma zinc levels in calves with bovine respiratory disease, a prognostic indicator. *Veterinary Notes, NDSU Extension Service*, 13 (3). 1990.
- ORR, C.L., HUTCHESON, D.P., GRAINGER, R.B., CUMMINS, J.M.; MOCK, R.E., Serum copper, zinc, calcium and phosphorus concentrations of calves stressed by bovine respiratory disease and infectious bovine rhinotracheitis. *J. Anim. Sci.* 68 : 2893-2900. 1990.
- ORR, C.L., HUTCHESON, D.P., CUMMINS, J.M., THOMPSON, G.B., BYERS, F.M., Effect of bovine respiratory disease on serum copper and zinc concentration. *J. anim. Sci. suppl.* 1, 59 : 191. 1984.
- CHIRASE, N.K., HUTCHESON, D.P., THOMPSON, G.R., Feed intake, rectal temperature and serum mineral concentration of feedlot cattle fed zinc oxide or zinc methionine and challenged with infectious bovine rhinotracheitis virus. *J. Anim. Sci.* 69 : 4137-4145. 1991