



DOSSIER D'INFORMATION N° 3

LE CUIVRE : DES BÉNÉFICES AUX RISQUES



André PICOT, Président de l'ATC

Directeur de Recherche honoraire au CNRS, Expert français honoraire auprès de l'Union européenne pour les Produits chimiques en Milieu de travail (SCOEL, Luxembourg),

André PICOT

GSM int'l +33 610 824 421

andre.picot@gmail.com

Jean-François NARBONNE

GSM int'l +336 08 061 487

jf.narbonne@ism.u-bordeaux1.fr

*Paris
décembre 2011
MAJ Juillet 2012*



DOSSIER d'INFORMATION N° 3

LE CUIVRE : DES BÉNÉFICES AUX RISQUES

Sommaire :

1- Bénéfices-Risques ?

L'histoire du Cuivre, qui empoisonne depuis 22 ans la vie d'Anne Marie Singer et de son entourage.

André Picot/ ATC, 17 novembre 2009

2- Retranscription de la question de la Sénatrice, Madame Marie Christine BLANDIN et du Sénateur, Monsieur Jacques MULLER posée à Monsieur André PICOT au sénat le 20 mai 2008

Anne Marie Singer & André Picot, juin 2008

3- La destinée du Cuivre dans l'Organisme humain entre Bénéfices et Risques

André Picot, 3 octobre 2009

4- SULFATE DE CUIVRE (II), PENTAHYDRATE

Fiche Résumée Toxicocotoxicochimique (FRTEC) N° 24

Mai 2012

A partir d'analyses sanguines sur 12 ans, avec 12 paramètres biologiques, sur 2 personnes en parallèle, celles d'Anne Marie et de son employé, il a été possible d'établir des **corrélations précises avec une intoxication à long terme, liée à l'apport en excès, de faibles doses de Cuivre.**

Les effets d'une intoxication à long terme au Cuivre sont bien connus : l'excès de Cuivre dans le sang n'est pas facilement dosable car le Cuivre est **immédiatement stocké dans le foie** sous forme de cuproprotéines. **Lorsque le Cuivre en excès dans le sang est dosable**, cela signifie que **les capacités de stockage cuprique dans le foie sont saturées**. Le Cuivre perturbe alors le métabolisme du Fer et provoque au niveau du foie, stéatose et cirrhose. Ainsi Anne Marie a une **stéatose hépatique très handicapante** et pour sa part, son employé est victime d'une **anémie persistante**.

Après 22 ans ! d'empoisonnement au Cuivre et de traitements médicaux ininterrompus depuis plusieurs années pour les deux habitants de la ferme, restent en suspens quatre éléments deux éléments qui dépendent de **Justice**, les deux autres concernant **l'Avenir** :

1. le **dosage du Cuivre dans les ossements** de la mère d'Anne Marie, qui a finalement été exhumée en mai 2007, dont on ne dispose actuellement d'aucune donnée,
2. la découverte des **auteurs de cet empoisonnement et le dédommagement pour les différents préjudices** bloqués jusqu'à présent par le **refus constant de certains, de voir le « secret » de l'empoisonnement au Cuivre mis en évidence**,
3. la poursuite de **l'amélioration de la santé** des habitants de la ferme, la **réhabilitation des sols** pour lesquels une technique a été trouvée et mise en application dans les jardins, de même que la remise en état dans **l'immédiat captage d'eau** et
4. en final, **comment recréer l'harmonie du site avec ses jardins innovants**, pour mieux accueillir les visiteurs de la Ferme de Niederwyhl, un vrai paradis vosgéal vosgien ?

**L ATC,
le 17 novembre 2009**

Pour accompagner cette introduction et démontrer la toxicité du cuivre à long terme, l'ATC publie un document scientifique de synthèse sur son site <http://atctoxicologie.free.fr>

Oui, c'est réellement un rêve vosgéal !



**Retranscription de la question de la Sénatrice, Madame Marie Christine BLANDIN
et du Sénateur, Monsieur Jacques MULLER
posée à Monsieur André PICOT, Directeur de Recherches Honoraire au CNRS et
Expert Honoraire auprès de l'Union Européenne pour les produits chimiques en milieu
de travail (Commission SCOEL) au Luxembourg
et de sa réponse,**

le 20 mai 2008,

**au Sénat,
en présence de Madame Anne Marie SINGER et de Maître Alban RAÏS**

- **Question posée par Madame Marie Christine BLANDIN à Monsieur André PICOT :**

« Comment pouvez-vous dire que Madame SINGER est empoisonnée au cuivre ? »

- **Réponse de Monsieur André PICOT :**

« Le premier point :

Le premier point qui est essentiel est d'**avoir des données chiffrées**, établies par des organismes agréés, donc des paramètres biologiques fiables.

Madame Singer a présenté des résultats de coloscopie et de gastroscopie de 1996, révélant des problèmes d'inflammation du tube digestif.

Elle a présenté des résultats d'analyses de sang réalisés en 1996, en 1998 et en 2006 dosant le fer et le zinc sous la norme et le cuivre au-dessus de la norme.

Elle a présenté des dosages de glutathion-peroxydase et de protéines C-réactives depuis 2003, réalisés tous les ans jusqu'en 2008.

Elle a également présenté une échographie abdominale de stéatose, corroborée par 3 des 5 facteurs la validant : la pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg, les triglycérides à jeun ≥ 1.50 g/l et un tour de taille supérieur à 88cm.

Le deuxième point :

En fait, dans le cas du **cuivre**, que les chimistes rangent parmi les métaux de transition, qu'on appelait autrefois métaux de la famille du fer, on se trouve devant un élément minéral métallique qui, à petite dose, est indispensable à la vie animale et humaine.

C'est ce qu'on dénomme **un oligo-élément essentiel**.

Cette notion d'oligo-élément essentiel est extrêmement importante car le cuivre va se retrouver en permanence dans l'organisme à des taux relativement faibles, en particulier dans le sang car **de faibles quantités de cuivre sont indispensables** au bon fonctionnement de l'organisme.

Sa déficience ou son **excès** seront le plus souvent très préjudiciables à la santé. Cette limite biologique du taux bénéfique du cuivre est sous contrôle génétique et donc variable selon les individus.

L'ingestion de cations cuivriques en **excès** est connue pour être agressive pour le tractus digestif.

Ceci contraste avec d'autres métaux, les métaux traces toxiques, qualifiés par ailleurs sans aucune assise scientifique de « métaux lourds », qui n'ont aucune utilité dans l'organisme et qui normalement ne devraient pas s'y trouver.

Ils ont uniquement un rôle toxique et leur taux dans l'organisme reflète seulement leur niveau de contamination.

Parmi ces métaux lourds traces toxiques on trouve des éléments comme le mercure, le plomb, le cadmium ou l'argent, des métaux toxiques qui, par ailleurs, peuvent perturber la destinée du cuivre dans l'organisme car ils sont capables d'interférer avec une protéine de transport des métaux : la métallothionéine.

Ceci signifie que ces intoxications simultanées par des métaux traces toxiques peuvent aggraver l'intoxication attribuée au cuivre.

Troisième point :

En présence d'un apport excessif de cuivre venant de l'alimentation et de la boisson, **le cuivre en excès va se stocker** dans différents organes, **en particulier dans le foie**.

Il est très difficile de vérifier le stockage du cuivre dans le foie, seules des biopsies, qui peuvent présenter des risques importants, permettraient de telles analyses et il faut donc rechercher d'autres paramètres biologiques pour mettre en évidence une accumulation excessive de cuivre dans l'organisme.

Quatrième point :

Ce stockage physiologique du cuivre dans divers compartiments de l'organisme, va entraîner des difficultés pour interpréter les analyses sanguines du taux réel de cuivre dans l'organisme.

Un léger excès de cuivre dans le sang pourrait correspondre à une saturation de l'organisme en cet élément.

Devant un tel dilemme, il est donc nécessaire de rechercher d'autres marqueurs biologiques qui seraient plus fiables, en particulier plus spécifiques d'une intoxication au cuivre.

- Une des propriétés biologiques du cuivre est d'être **un catalyseur** très efficace dans de nombreuses enzymes essentielles pour l'organisme humain.

Ainsi le cuivre sous forme de cation cuivrique (Cu^{++}), rentre dans la composition d'un complexe multienzymatique qui est localisé dans des petits organites cellulaires très importants, les mitochondries, dont le rôle principal est de servir de système d'alimentation énergétique pour les cellules vivantes.

Ce complexe enzymatique se nomme la cytochrome-oxydase et est le chaînon final de la chaîne respiratoire, qui permet, en brûlant des aliments (des sucres ou des graisses), la **réduction du dioxygène**, élément essentiel de la vie terrestre, **en eau** (H_2O), avec libération d'énergie thermique (37°) et chimique (sous forme de liaisons phosphates dans l'ATP).

- **A côté de ce rôle fondamental dans la respiration des êtres aérobies** dont **l'Homme, le cation cuivrique** (Cu^{++}), **rentre dans la composition de nombreuses autres enzymes** très importantes.

Parmi ces enzymes, deux jouent un rôle très important pour se défendre contre l'agression du dioxygène : **la superoxyde-dismutase** (SOD Zn/Cu) et **la glutathion-peroxydase** (Gpx).

En effet, le **dioxygène**, qui est **indispensable à la vie des êtres aérobies** car il permet de brûler les aliments, **peut en excès, devenir très toxique pour l'organisme**, par la suite de la formation secondaire, de molécules très agressives.

Ainsi le dioxygène en se réduisant en eau, forme secondairement des **déchets** parmi lesquels **le peroxyde d'hydrogène** (ou eau oxygénée), peut être particulièrement néfaste.

En effet, **en excès, le peroxyde d'hydrogène** va initier dans l'organisme, **des réactions d'oxydation**, difficilement contrôlables.

C'est ce que les biologistes appellent **l'agression oxydante** ou **stress oxydatif** (dénomination anglo-saxonne).

--- **L'enzyme qui contrôle la 1^{ère} étape de réduction à un seul électron du dioxygène** se nomme la **superoxyde-dismutase** (SOD) dont une variété contient du **cuivre et du zinc** (SOD Zn/Cu).

--- Par contre, **la formation du peroxyde d'hydrogène** est contrôlée par deux enzymes, l'une à base de cations ferriques (Fe^{+++}), **la catalase**, et l'autre à base de **sélénium** et utilisant un peptide soufré, le **glutathion** et que l'on nomme **la glutathion-peroxydase (Gpx)**.

Cette dernière enzyme est tout particulièrement importante car elle permet le contrôle très précis d'un **léger excès de peroxyde d'hydrogène**, libéré en permanence à faible dose dans le métabolisme cellulaire et qui a un rôle de **médiateur cellulaire** important.

Si cette glutathion-peroxydase se trouve dépassée dans son rôle de protection, par exemple suite à un excès de cations cuivriques dans l'organisme, cet excès de cations cuivriques va aggraver l'organisme qui va réagir en déclenchant un processus de **défense inflammatoire**.

Ceci explique qu'en cas même d'un léger excès de cuivre, comme dans l'intoxication de Mme Singer, on observe **une atteinte hépatique, le foie étant le lieu de stockage préférentiel du cuivre**.

Cette **agression des cellules hépatiques** va se traduire par **une inflammation qui peut passer inaperçue** : c'est l'**hépatite**.

Cette atteinte inflammatoire peut être suivie à long terme par **le refus des cellules hépatiques de transférer vers les cellules musculaires, les graisses (triglycérides)**, que normalement le foie stocke transitoirement avant de les libérer selon les besoins énergétiques des muscles.

Cette surcharge lipidique se nomme **la stéatose** (ou foie gras) **dont souffre Mme Singer**.

Cinquième point :

Une confirmation de ce processus inflammatoire au niveau du foie est apportée par le dosage des marqueurs sélectifs de l'inflammation que sont les protéines C-réactives qui se trouvent à un taux excessif chez Mme Singer.

Sixième point :

Secondairement à l'intoxication liée au cuivre, on observe aussi chez Mme Singer, une anémie qui pourrait correspondre à une atteinte du métabolisme du fer, lequel est très lié à celui du cuivre.

Il faut remarquer que chaque fois que le taux de cuivre s'élevait dans le sang de Mme Singer, on observait cette **anémie**.

Septième point :

Il faut signaler que dans les nombreuses tentatives de Mme Singer pour traiter son intoxication, **l'apport de sélénium s'est toujours montré bénéfique** car on a pu le corréler avec l'augmentation de **l'efficacité de la glutathion-peroxydase** donc une **diminution de l'agression oxydante** globale dont souffre Mme Singer.

Conclusion :

En conclusion, il paraît tout à fait scientifiquement raisonnable de convenir d'attribuer à un apport excessif et continu de cations cuivriques (Cu^{++}) les pathologies observées au cours des années chez Mme Singer.

Dans le cas d'**une intoxication à long terme par le cuivre**, toute la difficulté pour prouver cette atteinte provient du fait que **le cation cuivrique est un oligo-élément essentiel à la vie** et que des **systèmes de contrôle** très sensibles **le maintiennent à un niveau constant**, en favorisant son **stockage**, par exemple dans le **foie**.

Seuls des indicateurs biologiques plus spécifiques, par exemple de l'agression oxydante entraînée par un excès de cuivre, sont capables de donner des indications précises sur de telles intoxications.

Parmi ces indicateurs biologiques, le dosage de la glutathion-péroxydase (Gpx) qui est à un taux faible chez Mme Singer, semble être tout à fait approprié pour mettre en évidence une intoxication continue, à faible dose de cuivre, apporté par l'extérieur.

Une telle analyse peut être faite pour Monsieur ILTIS, employé de Mme Singer.

A la description de l'intoxication au cuivre de Mme Singer, on peut aisément comprendre que dans une telle intoxication apparaissent des difficultés pour la mettre en évidence.

Cette analyse ne peut se faire qu'à partir de bases actualisées en chimie et en biologie, appliquées à la toxicologie.

André PICOT,
19 juin 2008



ASSOCIATION TOXICOLOGIE-CHIMIE
MDA 10 206 Quai de Valmy, 75010 PARIS
<http://atctoxicologie.free.fr>

La Destinée du Cuivre dans l'Organisme humain, entre Bénéfice et Risque

André PICOT

**Ingénieur Chimiste, Toxicochimiste
Directeur de Recherches honoraire du CNRS
Expert français honoraire auprès de l'Union
Européenne pour la fixation des normes des produits
chimiques en milieu de travail, Commission SCOEL,
à Luxembourg de 1992 à 2004
Président de l'Association Toxicologie-Chimie,
(ATC), Paris - <http://atctoxicologie.free.fr>**

**A propos de l'empoisonnement au Cuivre
de la Ferme de Niederwyhl (68290),**

**- 3 octobre 2009 -
Résumé - Plan et Exposé - Conclusion**

Résumé de synthèse :

Le **Corps humain contient naturellement** du **Cuivre**, de l'ordre de **100 à 150 mg** selon les individus.

Le **Corps humain utilise** le **Cuivre** pour son bon fonctionnement.

Le **Corps humain a donc besoin** d'un **apport journalier de Cuivre**, **oligoélément essentiel nécessaire à la vie**, de l'ordre de **2 à 3 mg**.

Selon l'OMS, « chez l'**Homme**, l'**intervalle des concentrations physiologiques de Cuivre dans le sérum** se situe en moyenne entre **800 à 1200 $\mu\text{g/L}^{-1}$** . » (OMS, 1996). Ces valeurs sont plus élevées de 10 % chez la femme, soit **1320 $\mu\text{g/L}^{-1}$** .

Des **valeurs supérieures** révèlent une **charge excessive en Cuivre** de l'**Organisme humain**.

Les Cations Cu^+ / Cu^{2+} : Constituants des sels minéraux ionisés hydrosolubles du Cuivre

Un **sel minéral** est une **molécule** qui existe à l'**état ionisé**, c'est-à-dire sous forme d'**entités chimiques électriquement chargées** : les **Ions**.

Ils peuvent se former par association d'un **Cation, entité chargée positivement**, et d'un **Anion, entité chargée négativement**.

De ce fait, les **Sels minéraux** sont des molécules **électriquement neutres**.

Un Sel minéral peut être hydrosoluble, c'est-à-dire **soluble dans l'eau**, comme par exemple le sulfate cuivrique formé par l'association du dianion sulfate (SO_4^{--}) avec le cation divalent cuivrique (Cu^{++}) d'où la formule : $\text{Cu}^{++} \text{SO}_4^{--}$ ou simplement CuSO_4 . Il existe aussi une autre forme ionisée hydrosoluble du Cuivre, le **cation cuivreux** Cu^+ , (chlorure, bromure...), moins bien connue.

Certains sels peuvent être insolubles dans l'eau comme par exemple le sulfure cuivrique : $\text{Cu}^{++} \text{S}^{--}$ ou CuS , que l'on rencontre dans le sol comme minerai.

Comme les **Organismes vivants** sont constitués en majorité d'**Eau**, (75% pour l'Homme), **ce seront seulement les Sels hydrosolubles** qui pourront éventuellement présenter **une activité biologique, soit bénéfique**, sous forme d'**Oligoélément**, comme le cation cuivrique Cu^{++} , **soit Toxique**, le même cation cuivrique Cu^{++} , en excès, que ce soit pour le règne animal, les végétaux ou les microorganismes.

« **Les principales formes toxiques** chez l'Homme et l'animal sont les **formes ionisées hydrosolubles du Cuivre**, dont la plus importante est l'espèce du **Cuivre divalent**, c'est-à-dire le **Cuivre cuivrique** Cu^{++} (acétate, acétate basique ou Vert de Gris, carbonate, chlorure, nitrate, oxychlorure, sulfate...) (OMS, IPCS, 1998) ».

**Le Cuivre sous ses formes ionisées hydrosolubles (Cu⁺ / Cu²⁺) est, en excès,
un toxique pour les cellules vivantes**

La toxicité des sels de Cuivre, sous ses formes ionisées hydrosolubles (Cu⁺ / Cu²⁺) « entraîne une dégradation progressive de la structure de la cellule ».

Le Cuivre ionisé hydrosoluble en excès a donc un « rôle cytotoxique ».

La majorité des cibles de l'organisme peuvent être touchées, le foie restant l'organe privilégié, étant le lieu principal de stockage du Cuivre.

En cas d'absorption continue de Cuivre ionisé hydrosoluble, même à faible dose, le foie continue de stocker ce Cuivre et le libère progressivement dans le sang, ce qui entretient le processus toxique.

Actuellement, il est admis que **le Cuivre en excès, sous ses formes ionisées hydrosolubles (Cu⁺ / Cu²⁺), intervient principalement, en augmentant au niveau cellulaire, le pouvoir oxydant, entraînant un processus inflammatoire** qui caractérise **l'agression oxydante** (stress oxydatif), observée en cas **d'intoxication à long terme.**

Parmi les **premiers paramètres biologiques mesurables de la toxicité du Cuivre ionisé hydrosoluble, même s'ils sont modérés, on observe la baisse de la Glutathion-peroxydase, enzyme de détoxification, et une augmentation des marqueurs biologiques de l'inflammation.**

Une **anémie persistante, même modérée, est parfois décelée, qui peut être liée à une modification du métabolisme du Fer, lequel est très lié à celui du Cuivre.**

Comme traitement possible lié à un excès de Cuivre ionisé hydrosoluble, **un apport de certains antioxydants** a été préconisé mais ceux-ci ont en général une efficacité relative en fonction des patients, du taux et de la durée de la contamination.

Le Cuivre ionisé hydrosoluble, en excès, est un Toxique redoutable
pour certains Organismes vivants

L'administration en excès de la forme ionisée hydrosoluble du Cuivre chez l'Homme ou chez l'animal et ceci sur une longue période, peut entraîner **une dégradation progressive et irréversible de leurs organismes**, de gravité variable selon les espèces étudiées.

Les **sels de Cuivre ionisés hydrosolubles** sont **synthétisés par l'Homme**, pour l'Industrie, l'Agriculture, voire la Médecine.

Une **contamination par des sels de Cuivre ionisés hydrosolubles** ne peut donc résulter, dans la majorité des cas, que d'une **contamination provoquée par l'Homme**.

Le Cuivre ionisé hydrosoluble a empoisonné par accident (Vert de Gris...) mais aussi par **homicide** et ceci **vraisemblablement depuis des millénaires**, le plus souvent sans que la cause réelle de ces empoisonnements ait pu être mise scientifiquement en évidence.

Le Cuivre est donc un **élément minéral paradoxal, bénéfique** sous forme d'**oligoélément**, mais il peut devenir, dans certaines conditions, **très toxique** pour l'**Homme** et certains **animaux** (moutons...).

Plan et Exposé

1. Le Cuivre n'est actif dans l'organisme, et toxique en excès, que sous forme ionisée.
2. Comment le Cuivre pénètre-t-il dans l'organisme ?
3. Comment le Cuivre va-t-il pénétrer dans les cellules de l'organisme ?
4. Comment le Cuivre, toxique en excès, est-il éliminé de l'organisme ?
5. Quels sont les mécanismes impliqués dans la toxicité du Cuivre ?
6. Comment l'organisme se défend-il contre la toxicité du Cuivre ?
7. La destinée du Cuivre dans l'organisme, entre bénéfique et risque.

1. **Le Cuivre n'est actif dans l'organisme que sous forme ionisée hydrosoluble.**

Le **Cuivre** (symbole : Cu) est un élément minéral qui peut exister sous forme d'**atome neutre** (dont le degré d'ionisation est zéro ce qui peut se symboliser par Cu (0) ou Cu⁰).

Le **Cuivre élémentaire** est un **métal** pratiquement **insoluble dans l'eau** et qui, de ce fait, est **inactif tel quel en milieu biologique**, constitué chez l'Homme et les animaux d'environ 75% d'eau.

Dans la nature, en particulier dans le **sol**, le **Cuivre** peut exister à l'**état natif**, mais c'est surtout à l'état de **sulfures** (Chalcopyrite), d'**oxydes** (Cuprite) et de **carbonates** (Malachite), qu'il est le plus abondant.

Tous ces composés sont insolubles dans l'eau et sont généralement très peu toxiques.

Par contre, par **solubilisation dans l'eau**, par exemple par attaque en milieu acide (par l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique), le **Cuivre élémentaire** ou ses **composés insolubles** passent sous forme de **sels hydrosolubles**, qui, lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme, peuvent être toxiques.

Une contamination par des sels de Cuivre sera forcément anthropique.

Chez l'Homme et les animaux, le Cuivre n'est actif que sous forme ionisée, soluble dans l'eau.

A faible dose, c'est un oligoélément essentiel, tandis qu'en excès, c'est un redoutable toxique.

Par **perte d'un**, puis de **deux électrons** (particules élémentaires chargées négativement) sur sa **couche extérieure périphérique**, l'**atome de Cuivre** forme d'abord une **entité** chargée positivement, le **Cation cuivreux**, dont le symbole est **Cu⁺** ou Cu (I), puis le **Cation cuivrique** (symbolisé par **Cu⁺⁺**, **Cu²⁺** ou Cu(II)).

Ces deux entités chargées positivement (des ions dénommés des cations) peuvent exister sous forme de sels (par liaison ionique avec un ou plusieurs anions) et dont certains d'entre eux sont solubles dans l'eau.

Comme les **Organismes vivants** sont constitués majoritairement d'**Eau** (de l'ordre de 75% chez l'Homme), les **Cations cuivreux** (Cu^+) et **cuivriques** (Cu^{++}) peuvent **interagir en milieu biologique** et présenter :

- soit un rôle bénéfique, par exemple en tant qu'**Oligoélément**,
- soit, s'ils sont en excès dans l'organisme, avoir un effet toxique néfaste.

Dans l'**Organisme**, le **Cation cuivreux** (Cu^+), qui est la **forme réduite**, est en équilibre permanent avec le **Cation cuivrique** (Cu^{2+}) qui correspond à la **forme oxydée** de ce **couple oxydo-réducteur**, qui va avoir un rôle essentiel dans l'**activité biologique du Cuivre** : schéma 1

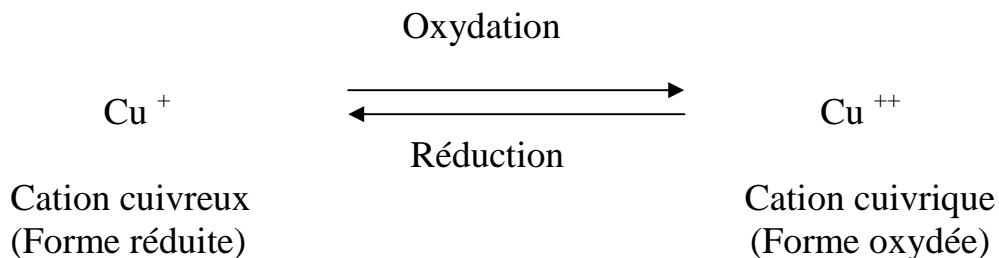


Schéma 1 :
Couple oxydo-réducteur cuivreux-cuivrique

2. Comment le Cuivre pénètre-t-il dans l'organisme ?

Si on exclut la **pénétration par la voie pulmonaire** (inhalation d'aérosols) que l'on rencontre en **milieu de travail**, le **Cuivre introduit sous forme ionisée** par **l'alimentation et la boisson**, va pouvoir pénétrer dans l'organisme humain par la **voie digestive**.

Son **absorption** se fait principalement au niveau du **duodénum** (première portion de l'intestin grêle) et secondairement dans le reste de l'intestin grêle.

Il a été évoqué que le **passage de la barrière intestinale** s'effectuerait comme pour l'eau, par simple diffusion, mais peu de travaux ont été entrepris pour étudier ce passage intestinal et il semblerait que le Cuivre comme d'autres éléments minéraux utilise plutôt un **transport associé à celui des acides-aminés**.

Divers **Cations métalliques** comme ceux du **Fer** ou du **Zinc**, **interfèrent** avec la **pénétration du Cation cuivrique dans le sang au niveau intestinal**.

Une fois dans le sang, le Cation cuivrique (Cu^{++}), l'espèce chimique la plus abondante du Cuivre et la plus toxique, est immédiatement captée par les protéines sanguines : à 98% par la Céruloplasmine, une glycoprotéine de la famille des alpha-2-microglobulines et qui peut fixer 6 à 8 atomes de Cuivre (Cu^{++}) par molécule, et secondairement (2%) par la **Sérum-albumine, une protéine très abondante dans le sang.**

La concentration moyenne du Cuivre dans le sérum est très régulée.

« Chez l'Homme, l'intervalle des valeurs physiologiques de Cuivre dans le sérum est en moyenne de 800 à 1200 $\mu\text{g/L}^{-1}$ » (OMS, 1996). Ces valeurs sont plus élevées de 10% chez la femme, soit 1320 $\mu\text{g/L}^{-1}$.

Ceci signifie qu'un **excès d'apport de Cuivre**, par exemple **sous forme cuivrique** (Cu^{++}) ne fera pas varier de façon appréciable le taux sanguin de Cuivre, l'**excès ira, comme cela sera démontré plus loin, se stocker principalement dans le foie.**

Il est admis que **l'apport quotidien de Cuivre par la nourriture** est chez l'**adulte** de l'ordre de **2 mg/jour / Kg de Matières sèches**, dont environ **50%** sera **absorbé au niveau intestinal**, le reste étant éliminé tel quel par les fèces.

3. Comment le Cuivre va-t-il pénétrer dans les cellules de l'organisme ?

Le **Cuivre** sous forme de **Cation cuivrique** (Cu^{2+}) **n'existe pratiquement pas à l'état libre dans le sang**, mais est **lié** surtout à des **Protéines** (Céruleoplasmine et Albumine) et très minoritairement à un **Acide-aminé**, l'**Histidine**, qui possède une très grande affinité pour le Cation cuivrique.

Dans le sang, le **Cation cuivrique** (Cu^{2+}) **sous forme complexée aux Protéines**, est **réduit** en **Cation cuivreux** (Cu^+) et est immédiatement **capté** par un **Tripeptide soufré**, le **Glutathion** (G – S – H) qui le transfère à une **petite protéine soufrée**, la **Métallothionéine**.

Les **Métallothionéines** sont des **Protéines** constituées par une **soixantaine d'Acides-aminés** dont un **tiers de Cystéine**, un **Acide-aminé soufré** (Cys–SH) et qui peuvent fixer 7 Cations divalents comme les Cations cuivriques (Cu^{2+}).

La **Métallothionéine** assure dans l'organisme le **transport** surtout du **Cation Zinc** (Zn^{2+}) et secondairement du **Cation cuivrique** (Cu^{2+}). Chez le **fœtus** puis chez le **nouveau-né**, la **Métallothionéine** sert de **stockage** au **Cation cuivrique** (Cu^{2+}).

4. Comment le Cuivre est-il éliminé de l'organisme ?

Au **niveau du foie**, le **Cuivre** sous **forme ionisée**, véhiculé par la **Métallothionéine** se localise initialement dans le **Cytoplasme** des **Hépatocytes**, puis la **Métallothionéine-Cu** se **stocke** dans de **petites vésicules riches en enzymes hydrolysantes opérant en milieu légèrement acide** ($\text{pH} \pm 5$) : les **Lysosomes** et ceci avant le **transfert du Cation cuivrique** (Cu^{2+}) dans la **bile**, lequel est éliminé vers l'**intestin**, certainement sous forme de **complexe Glutathion – Cuivre**.

Il faut remarquer que le **transfert du Cuivre** du **Cytoplasme** vers les **Lysosomes** semble indispensable au développement de l'**Hépatotoxicité** lié à un apport excessif de cet élément dans l'organisme.

Ainsi, l'**excrétion du Cation cuivrique** (Cu^{2+}) hors de l'organisme se fait majoritairement en empruntant la **voie biliaire** par l'**Intestin** (plus de 70% de la dose absorbée) et se retrouve en final dans les **fèces**.

En ce qui concerne l'**excrétion** chez l'**Homme** par la **voie urinaire**, elle est **très faible** et est de l'ordre de 60 $\mu\text{g}/\text{jour}$.

Elle est encore moins importante par les cheveux et la sueur.

5. Quels sont les Mécanismes impliqués dans la Toxicité du Cuivre ?

Par rapport à un **élément trace toxique** (dénommé incorrectement «**métal lourd**») comme le **Mercure** qui n'est qu'**uniquement toxique**, le **Cuivre** est à faible dose un **Oligoélément essentiel** et n'est **Toxique** que lorsqu'il est **en excès**, soit en **présence de quantités importantes** en cas d'**Intoxication aiguë**, soit à **doses légèrement excessives**, mais sur une **longue période**, en cas d'**Intoxication à long terme**.

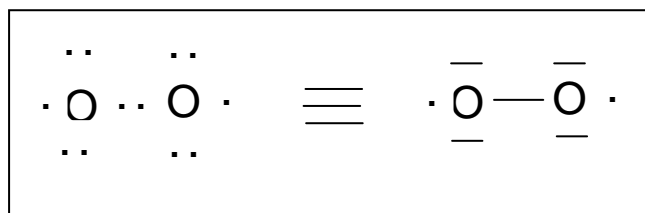
Au contraire du **mercure**, qui interfère au niveau des **Protéines** avec les **Fonctions nucléophiles** tels que les **Fonctions thiolates** ($R-S^-$), les **espèces ionisées du Cuivre** interviennent surtout comme un **couple oxydo-réducteur**, capable de fournir au **Dioxygène** (O_2) **quatre électrons**, par **apport successif, électron après électron**, avec **formation progressive d'Espèces réactives de l'Oxygène (ERO)** dénommées aussi **Espèces actives de l'Oxygène (EAO)**.

Pour bien comprendre, comment le **Cuivre, sous forme ionique, peut interférer avec le métabolisme cellulaire et le perturber**, il est nécessaire pour les lecteurs non familiers avec la Biologie, de résumer brièvement, **comment fonctionne la machinerie cellulaire**.

Sans rentrer dans le détail, une **Cellule** par exemple humaine, a besoin d'une **Source d'énergie**, apportée par les **Aliments**, et d'un **Comburent** pour « brûler » ces nutriments.

Sur **Terre**, le « **Comburent** » omniprésent par exemple dans l'air (21%) est le **Dioxygène** (O_2).

La **structure moléculaire** de ce **Dioxygène** (communément appelé Oxygène) est très particulière car il s'agit d'un **Diradical**, chaque atome d'**Oxygène** possédant **un électron célibataire** (c'est-à-dire un électron libre ou radical). **Sous forme stable, les électrons existent à l'état de doublet**.



Molécule de Dioxygène sous Forme de Diradical

Parmi les **Aliments**, si on prend un **Sucre simple** (un Glucide) comme le **Glucose** (sucre à 6 atomes de Carbone), il sera transformé dans une Cellule du **Foie** (Hépatocyte) en **Anhydride carbonique** (CO_2 ou $\text{O} = \text{C} = \text{O}$), en **Eau** (H_2O ou $\text{H} - \text{O} - \text{H}$) et en une **Source d'énergie**, sous forme d'**Electrons** (e^-) et de **Protons** (H^+).

Dans les **Mitochondries**, petits **organites cellulaires** qu'on pourrait assimiler à des petites centrales thermiques, le **Dioxygène** (O_2) va être **réduit** rapidement en **deux molécules d'Eau** grâce à l'**apport de 4 électrons** formés durant la **dégradation du Glucose**.

En même temps il y a **libération d'énergie** : un tiers sous forme d'**énergie thermique** (qui permet de maintenir l'organisme humain à 37°C) et les **deux autres tiers sous forme d'énergie chimique** dans des **liaisons phosphates** (le composé phosphoré qui stocke cette énergie se nomme l'**ATP**).

Le schéma 2 résume ce **cycle énergétique vital d'une cellule** :

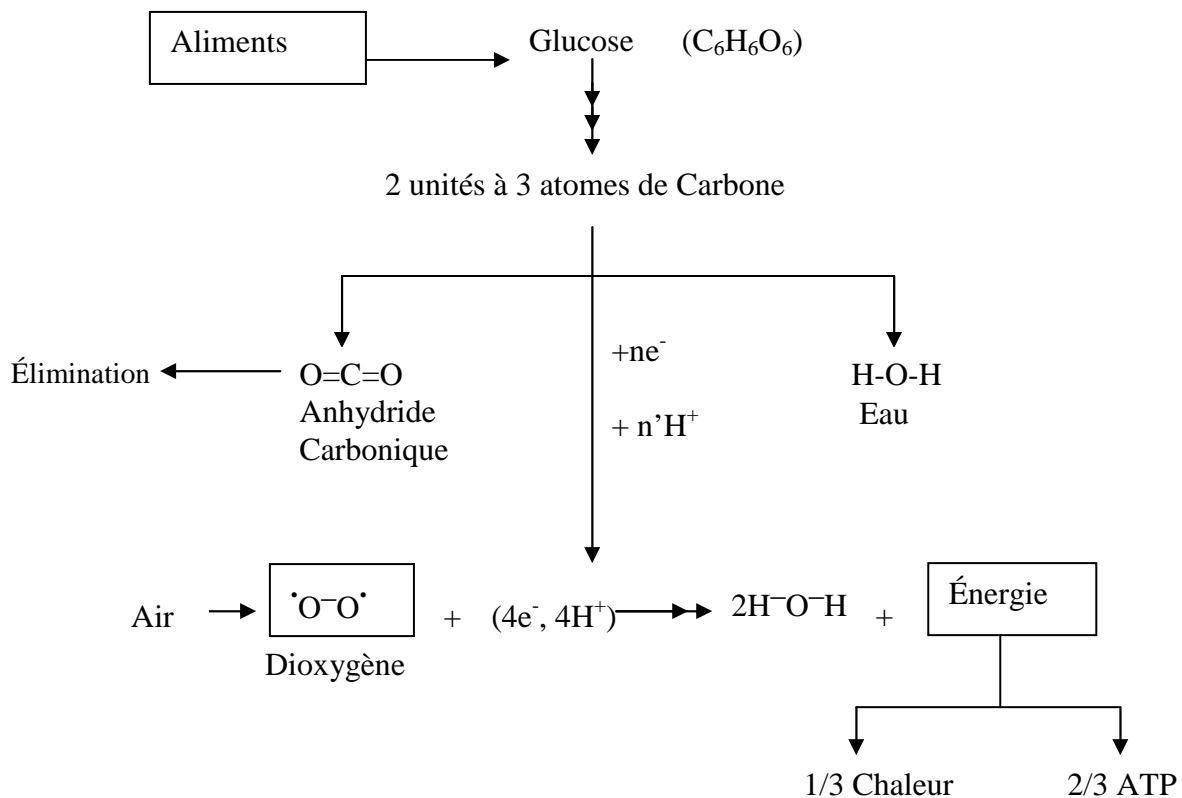


Schéma 2 :
Cycle énergétique d'une Cellule humaine

Dans les **Mitochondries**, environ **98%** du **Dioxygène** est ainsi **réduit** en **Eau** (H_2O), ce qui fait tourner la machinerie cellulaire !

Reste les **2%** du **Dioxygène**, qui vont pour leur part être **réduits par étape**, par l'**apport de 4 électrons les uns après les autres, en Eau** et ceci **sans libérer d'énergie**. Quatre étapes sont ainsi nécessaires avec, à chaque fois l'**apport d'un électron** : il s'agit donc de **réductions monoélectroniques**.

Le **premier produit intermédiaire** de cette **réduction monoélectronique** se nomme l'**Anion-superoxyde** ($\bar{O}-O\cdot$). Il s'agit d'une **entité chargée négativement** (un anion) dont le second **atome d'Oxygène** possède un **électron libre**, c'est donc une **Molécule** portant sur un de ses atomes d'**Oxygène**, un **Radical**, tandis que l'autre atome d'**Oxygène** correspond à un Anion.

A partir de l'**Anion-superoxyde**, dans une **seconde étape**, l'**apport d'un électron** et de **deux protons** conduit à une **molécule**, le **Peroxyde d'hydrogène** ou **Eau oxygénée** ($H-O-O-H$).

A ce stade, **deux types de réactions** sont possibles à partir du **Peroxyde d'hydrogène** (schéma 3 page 16).

Soit le **Peroxyde d'hydrogène** ($HOOH$) subit une **nouvelle réduction** par **apport d'un électron** et sa **molécule se scinde en deux avec libération d'un Radical hydroxyle** ($H-O^\circ$), une structure de **durée de vie extrêmement courte** (de l'ordre de la microseconde : 10^{-6}) **mais très réactive**.

Soit le **Peroxyde d'hydrogène** ($HOOH$) est réduit par l'**Anion-superoxyde** ($\bar{O}-O\cdot$) formé lors de la première étape et libère potentiellement le **Radical hydroxyle** ($H-O^\circ$) et du **Dioxygène** (O_2).

Ces **deux réactions de réduction**, découverte la première par **FENTON**, la seconde par deux chimistes allemands **HABER** et **WEISS**, nécessitent pour **acquérir une vitesse de réaction suffisante**, la **présence de Cations métalliques sous forme réduite**, en particulier le **Cation ferreux** (Fe^{2+}) ou le **Cation cuivreux** (Cu^+).

Ces **Cations métalliques** (Fe^{2+} et Cu^+) existent en **très faible concentration à l'état libre** dans les **Cellules**, car ils sont pour la plus grande part sous forme de **complexes inactifs** avec par exemple des **Protéines** ou pour le **Cuivre**, un **Peptide** comme le **Glutathion**, et qui correspondent à des **formes de stockage**.

Par ailleurs, les concentrations de **l'Anion-superoxyde** ($\bar{\text{O}}\text{-}\dot{\text{O}}$) et du **Peroxyde d'hydrogène** (H-O-O-H) sont strictement **contrôlées** par des **systèmes enzymatiques de défense** très efficaces : la **Superoxyde – dismutase Cuivre-Zinc** (**SOD Cu/Zn**) pour **l'Anion-superoxyde** ($\bar{\text{O}}\text{-}\dot{\text{O}}$), la **Catalase** (**Peroxydase à base de Fer**) et la **Glutathion-peroxydase** (**Gpx**) (**Peroxydase à base de Sélénium**) pour le **Peroxyde d'hydrogène**.

En final, le **Radical hydroxyle** (H-O°) peut fixer un électron et conduire à **l'Anion hydroxyde** (H-O^-) qui en se **liant avec un Proton** (H^+) donnera de **l'Eau** (H-O-H).

En résumé dans ce **cycle secondaire** de la **réduction du Dioxygène en Eau** (dénommé par les Anglo-saxons, **Cycle futile de l'Oxygène**) la **réduction par étape** (dite monoélectronique) du **Dioxygène**, par **l'apport de 4 électrons** (ajoutés les uns après les autres) sont nécessaires pour aboutir en final à la molécule d'**Eau**, toutes les **étapes intermédiaires formant des entités chimiques oxydantes, agressives**, dont la **plus active** est le **Radical hydroxyle** (H-O°), que **l'organisme est incapable de neutraliser efficacement**.

En effet ce **Radical hydroxyle** (H-O°) de **durée de vie extrêmement brève** (quelques microsecondes) aura le temps **d'oxyder toutes les molécules** qui seront dans son environnement immédiat, même **l'ADN** dont il peut couper en deux entre deux atomes de Carbone, le **Désoxyribose**, son sucre constitutif, détruisant ainsi cet **Acide nucléique porteur du génome**.

Le schéma 3 résume ce cycle de **réduction monoélectronique du Dioxygène (O₂) en Eau (H₂O)**.

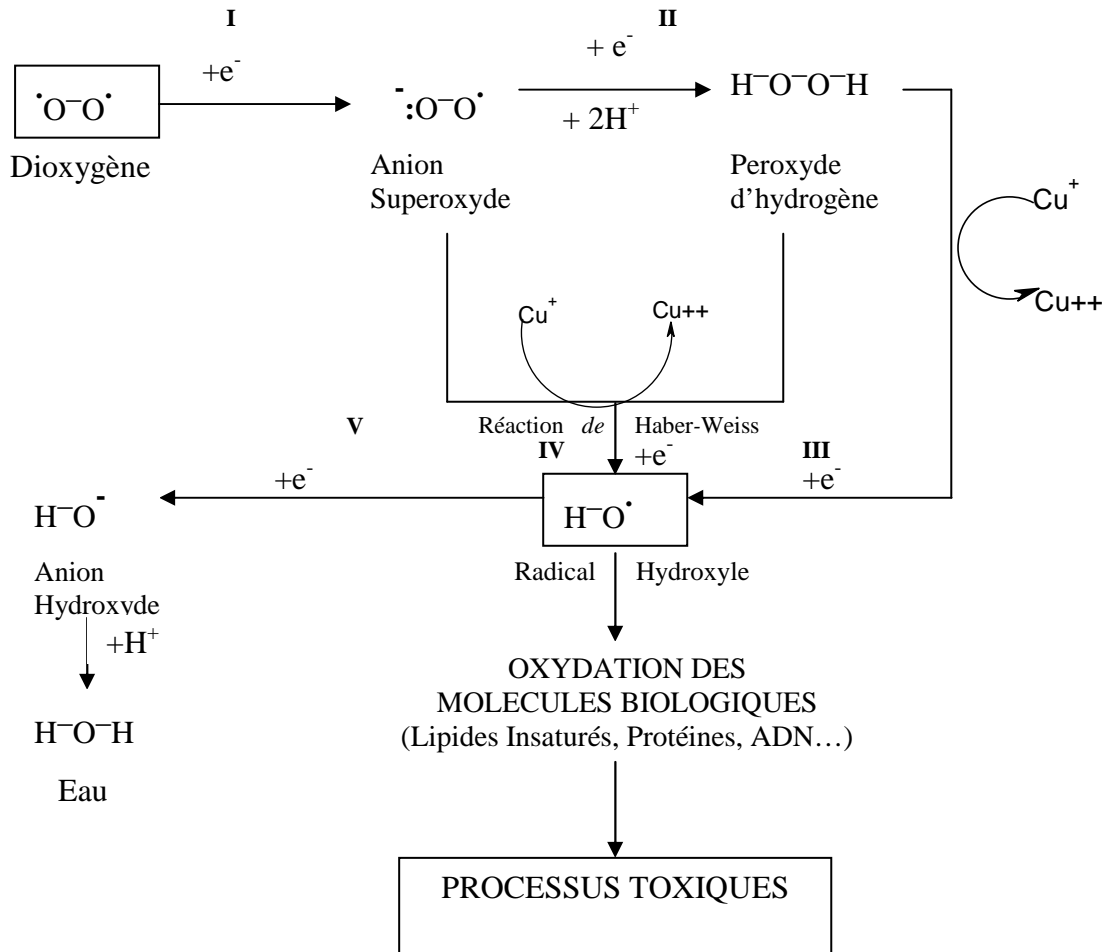


Schéma 3 :
Réduction par étape du Dioxygène

Ce schéma 3 met en évidence que des **Cations sous forme réduite**, de **Métaux de transition** comme les **Ions ferreux (Fe²⁺)** ou **cuivreux (Cu⁺)** peuvent **initier la formation du Radical hydroxyle (H-O^o)** et ceci par **deux voies**.

La première, dite **réaction de Fenton** (voie III sur le schéma 3), permet la **réduction directe** du **Peroxyde d'hydrogène (H-O-O-H)**, tandis que la seconde, la **réaction d'Haber – Weiss** (voie IV sur le schéma 3) met en jeu la **réduction** du **Peroxyde d'hydrogène (H-O-O-H)** en présence d'**Anion-superoxyde (O⁻O^o)**, catalysée par les **Cations ferreux (Fe²⁺)** ou **cuivreux (Cu⁺)**.

Au **niveau cellulaire**, un excès par exemple de **Cuivre sous forme ionisée** ($\text{Cu}^+ / \text{Cu}^{++}$) va entraîner une cascade d'évènements qui peuvent aboutir à la **dégradation progressive de la structure de la cellule**.

En fait, la **distribution intracellulaire du Cuivre** ($\text{Cu}^+ / \text{Cu}^{++}$) est assurée par des **Protéines chaperonnes** qui vont soit le **stocker** dans les **Lysosomes**, soit le **transférer** à la **Protéine de stockage**, la **Métallothionéine**, ou le **libérer** au niveau de ses **différentes cibles** où il va exercer son **rôle cytotoxique**.

Il a été montré qu'une **augmentation du taux intracellulaire du Cuivre** ($\text{Cu}^+ / \text{Cu}^{++}$) va **entraîner une élévation du taux de Calcium** (Ca^{++}) qui va à son tour **faire baisser la concentration de l'ATP** et ainsi **diminuer le potentiel énergétique de la cellule**, qui de ce fait, se fragilise.

Du fait de la **diminution du potentiel oxydo-réducteur** de la **Cellule**, les **fonctions réactives facilement oxydables** des **Protéines (Pr)** en particulier les **fonctions soufrées Thiol** (Pr-S-H) vont **s'oxyder** en présence de **Cation cuivrique** (Cu^{++}) en formant des **ponts disulfures** (Pr-S-S-Pr), **entraînant leur inactivation**, comme l'indique le schéma 4 :

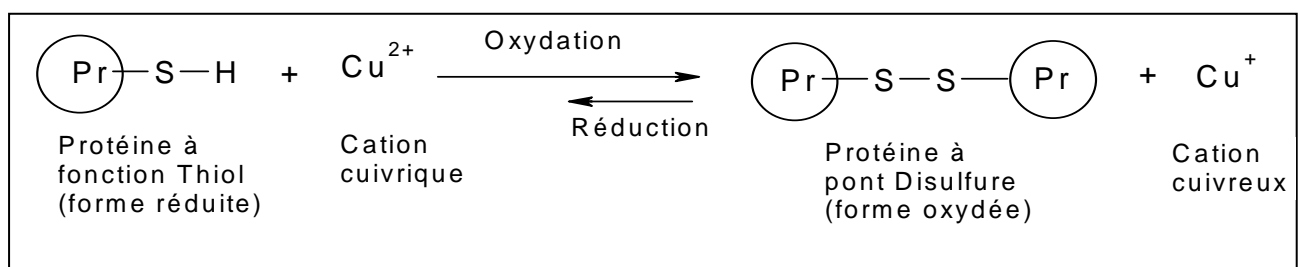


Schéma 4 :
Oxydation des Protéines à fonction Thiol par le Cation cuivrique

L'augmentation du potentiel oxydant de la cellule, en présence de Cations cuivriques (Cu^{++}), va aussi augmenter la Peroxydation des Lipides insaturés, constituants des biomembranes, ainsi que de l'ADN, suite à une cascade oxydative.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 1998), il y a très peu de preuves que le **Cuivre** soit impliqué dans des **processus mutagènes et cancérogènes**, même si on observe des variations du taux du Cuivre dans le sérum de personnes atteintes de cancer.

6. Comment l'organisme se défend-il de la toxicité du Cuivre ?

Chez l'Homme, lors d'un apport excessif prolongé de Cuivre ionisé (sulfate ...), l'organisme va le stocker majoritairement dans le Foie.

Il est admis que **le Foie peut stocker jusqu'à 70 % de la quantité absorbée de Cuivre, avant d'observer son élimination urinaire**. En fait, comme cela a été signalé dans le chapitre 4, le **Cuivre** est surtout **éliminé hors de l'organisme** par la **voie biliaire** puis par **l'intestin** (environ 80 % de la dose absorbée soit en moyenne au niveau physiologique 3 mg/jour). Il faut signaler que la **résorption du Cuivre** par le **cycle entéro-hépatique est faible**.

La cytotoxicité du Cuivre dans le Foie est souvent liée à son rôle catalytique dans l'Agression oxydante, laquelle entraîne la Peroxydation des Lipides insaturés constituant les Biomembranes, puis l'Oxydation des Protéines cytosoliques et parfois de l'ADN.

Du point de vue mécanisme, il est possible que le **Cuivre sous forme réduite** (Cation cuivreux : Cu^+) peut intervenir dans la **production du Radical hydroxyle** ($\text{H} - \text{O}^\circ$) par **réduction du Peroxyde d'hydrogène** (H_2O_2) selon la **Réaction de Fenton**, comme l'indique le schéma 5 :

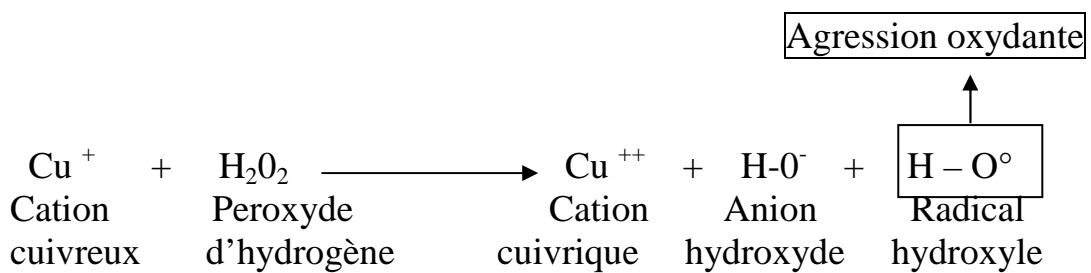


Schéma 5 :
Formation du Radical hydroxyle par réduction
du Peroxyde d'hydrogène en présence du Cation cuivreux

Pour **empêcher la formation du Radical hydroxyle** ($\text{H} - \text{O}^\circ$), **oxydant extrêmement puissant**, l'Organisme doit faire appel à deux **Systèmes enzymatiques anti-oxydants**, capables de détruire le **Peroxyde d'hydrogène** dès sa formation, que ce soit par **Réaction de Fenton** (Schéma 5) ou par **réaction d'Haber – Weiss** (Schéma 3).

En cas d'un **grand excès de Peroxyde d'hydrogène** (H_2O_2), c'est la **Catalase**, une **métalloenzyme ferrique** qui intervient.

Mais le plus souvent, c'est la **Glutathion-peroxydase (Gpx)**, une **Peroxydase** à base de **Sélénocystéine** (Cys – Se – H) qui va détruire le **Peroxyde d'hydrogène** (H_2O_2) grâce au **Glutathion** sous sa **forme réduite** (G-S-H) comme décrit dans le schéma 6 :

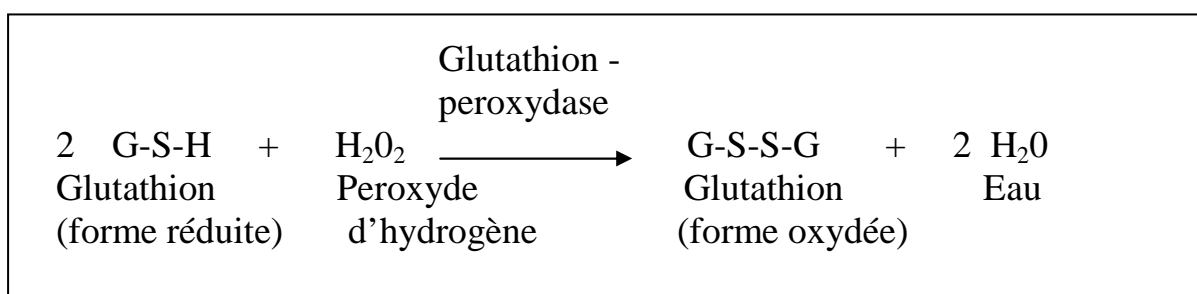


Schéma 6 :
Réduction du Peroxyde d'hydrogène en présence
de la Glutathion – peroxydase

Bien-entendu, la **mobilisation de la Glutathion – peroxydase (Gpx)** pour **détruire l'excès de Peroxyde d'hydrogène, formé lors de l'activité catalytique du Cuivre en excès**, va entraîner une **diminution du taux de Glutathion réduit (G-S-H)**, qui est consommé dans cette réduction.

Aussi, en cas d'intoxication à long terme par un excès de Cuivre ionisé, un traitement par apport d'Anti-oxydants soit d'origine naturelle ou synthétique, peut être efficace.

Des résultats encourageants ont été décrits avec la **Vitamine E** (Tocophérols) et le **Sélénium** (Se) sous forme de **Sélénométhionine** (Met-Se-H).

Ces deux anti-oxydants diminuent l'impact de l'Agression oxydante en particulier la **Peroxydation des Lipides insaturés des Membranes biologiques** ainsi que l'**Oxydation des Protéines cytosoliques**.

D'autres anti-oxydants ont été proposés comme l'Acide ascorbique (Vitamine C), mais il faut être prudent, car le complexe Ascorbate-Cu²⁺ est **pro-oxydant**.

Par contre l'**Acide acétylsalicylique (Aspirine)** semble être efficace pour neutraliser l'**action peroxydante du Cuivre** surtout au niveau de l'**ADN**, mais il peut aggraver l'**action hémolytique du Cuivre** !

Il est probable qu'un **régime alimentaire riche en légumes et en fruits frais non pollués** (pesticides...) ne peut être que **bénéfique** pour toutes **intoxications à long terme** liées à des **métaux réputés dangereux**.

L'apport d'antioxydants comme l'Acide acétylsalicylique et d'un régime alimentaire à dominante végétale, va permettre à l'Organisme de supporter une charge excessive de Cuivre sur une longue période sans troubles majeurs, et ceci jusqu'au rétablissement d'une absorption normale du Cuivre.

Il convient aussi de **maintenir physiologiquement les fonctions hépatiques, circulatoires, d'élimination et immunitaires de l'Organisme.**

Sinon, il sera impossible pour celui-ci, de lutter contre le **Pouvoir oxydant du Cuivre**, si tant est qu'il y arrive.

7. La Destinée du Cuivre dans l'Organisme entre Bénéfice et Risque

Le **Cuivre**, comme d'autres **Eléments essentiels pour les Organismes vivants** (Fe, Zn, Mn, Co, ...) **peut devenir toxique**, s'il est absorbé en excès.

En tant qu'Oligoélément, le Cuivre, sous forme ionisée ($\text{Cu}^+ / \text{Cu}^{++}$) est essentiel pour de nombreux Processus biochimiques oxydants.

Par contre en excès, le Cuivre peut être impliqué dans divers Processus toxiques, touchant de nombreuses cibles.

A titre d'exemple, l'**atteinte** du **Système nerveux** pourra intervenir dans différents **processus dégénératifs** : Maladie d'Alzheimer, sclérose en plaque...

En fait, toutes les Cibles de l'Organisme peuvent être touchées, le Foie restant l'organe privilégié, étant le Lieu principal de Stockage du Cuivre.

En conclusion :

Le Cuivre, de par ses deux Espèces chimiques oxydo- réductrices ($\text{Cu}^+ / \text{Cu}^{++}$) est considéré comme un Oligoélément essentiel important (impliqué surtout dans les processus biochimiques oxydatifs).

Mais, il peut, lorsqu'il est absorbé sous forme ionisée hydrosoluble en excès, constituer un Toxique important surtout pour le Foie, provoquant une baisse de la Glutathion-peroxydase (Gpx), Enzyme de détoxification du Foie, puis une Stéatose et enfin une Cirrhose.

Plus globalement une Intoxication à long terme liée à un apport excessif de Cuivre sous forme ionisée hydrosoluble entraine, selon les personnes :

- un Processus inflammatoire (augmentation des protéines-C réactives CRP),
- un Dysfonctionnement du Métabolisme du Fer, lequel est très lié à celui du Cuivre (modification du taux de Ferritine plasmatique),
- une Action hémolytique,
- des Irritations du Tube digestif,
- un taux de Cuivre de la salive augmenté, en relation potentielle avec le nombre de caries dentaires,
- mais aussi une atteinte du Système nerveux central et périphérique (processus moins bien évalué actuellement mais certainement important dans l'évolution de maladies neuro dégénératives).

Il faut remarquer qu'en **France**, certains scientifiques s'intéressant à la **Toxicité à long terme du Cuivre** semblent peu sensibles à la difficulté qu'il y a pour interpréter certaines données biochimiques impliquées dans divers **Processus toxiques d'Eléments chimiques minéraux** qui sont à la fois **bénéfiques et toxiques**, tout dépendant de la **Dose réelle** atteignant une **Cible spécifique**, à un **moment donné**, et ceci dans des **conditions physiologiques particulières**, souvent difficiles à mettre précisément en évidence.

André PICOT
Toxicochimiste
Directeur de recherche
honoraire du CNRS
3 octobre 2009

Bibliographie :

1. Orfila Traité des Poisons tirés des règnes minéral, végétal et animal ou toxicologie générale Vol. I – 1^{ère} partie Paris Crochard, 1814 p. 240-298
2. Hovvel J.McC et Gawthorne J.M., 1987 Copper in Animals and Man. Vol 1 CRC Press, Boca Raton. Floride
3. Sarkar B., 1994 Copper, Chap. 27 p 339 – 347 dans Seiler H., Sigel E. et SIGEL H.
4. Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry M. Dekker, New York
5. Linder M. C et Hazegh-azam M., 1996 Copper biochemistry and molecular biology
6. Am J. Clin. Nutr. 63, 7975 – 8173
7. Gaetke L. M et Chow C.K., 2003 Copper toxicity, oxidative stress and antioxidant nutrients Toxicology, 189, 147
8. ATSDR, 2004 Toxicological profile for Copper. Atlanta
9. Momcilovic B., 2004 Copper, Chap 8.1, p731-750 dans Merian E., Anke M., Ihnat M., et Stoeppler M., Elements and their compounds in the Environnement Vol.2 Metals and their compounds Wiley-VCH. Weinheim
10. Article J.F., 2005 Speciation of Copper in the Environnement p. 174-186 dans Cornelis R. Handbook of Elemental Spéciation, Vol II Species in the Environnement, Food, Médecin and Occupational Health John Wiley and Sons Ltd. Chichester
11. Uriu – Adams J.Y. et Keen C.L., 2005 Copper, oxidative stress and human health. Mol. Aspects Med 26, 268
12. Nohr Det Biesalski H-K, 2005 Speciation of Copper in Clinical and Occupational Aspects, p. 187-1999 dans Cornelis R.
13. Lauwerys R., 2007 Cuivre, p. 271-277 dans Toxicologie Industrielle et Intoxications professionnelles cinquième Edition Elsevier. Masson. Paris
14. Klassen C., 2001 Copper p.840-841 dans Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons 7e Edition Mc Graw-Hill New York
15. OMS 1996

FICHE RESUMEE TOXICO ECOTOXICO CHIMIQUE

FRTEC N°24

Famille : Composés du Cuivre

Mai 2012

Association Toxicologie-Chimie (ATC, Paris)



Rédacteurs : A. Picot, J. Ducret¹

Contact : atctoxicologie@free.fr

Site Web : <http://www.atctoxicologie.free.fr>

N° CAS : 7758-99-8

N° CE (EINECS) : 231-847-6

Formule brute : CuSO₄, 5 H₂O

Masse Molaire : 249,6 g/mol⁻¹

Origines :

- Minéral naturel : Chalcantite (mines de Chuquicamata, nord du Chili),
- Attaque du Cuivre élémentaire (Cu⁰) par H₂SO₄

Usages :

- Métallurgie du Cuivre
- Produit phytosanitaire : Fongicide (agriculture conventionnelle ou biologique, sous forme de bouillie bordelaise)
- Multiples applications industrielles,
- Mordant pour textiles,
- Pigment...

RISQUES SPECIFIQUES

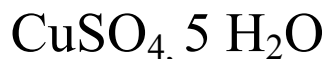


R22, R36/38, R50/5² // **ATTENTION** - H302, H315, H319, H410³
Nocif en cas d'ingestion - Provoque une irritation cutanée et une sévère irritation oculaire - Très toxique pour les organismes aquatiques - Entraîne des effets néfastes à long terme.

SULFATE DE CUIVRE (II), PENTAHYDRATE

Synonymes :

- Sulfate cuivrique pentahydraté
- Copper (II) sulfate pentahydrate
- Cupric sulfate pentahydrate



VOIES DE PENETRATION

Absorption rapide par la voie orale (55 à 75 %)
Absorption sous forme d'aérosols, par inhalation.
Absorption cutanée négligeable.
Passage placentaire.

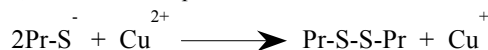
METABOLISATION

Après absorption orale au niveau du tractus gastro-intestinal (estomac, duodénum...), le Cation cuivrique (Cu²⁺) est transporté dans le sang principalement par la Céruloplasmine (95 % chez l'Homme) et secondairement par l'Albumine et l'Histidine. Concentration dans le foie surtout sous forme de Métallothionéine et, secondairement, dans les lysosomes.
Excrétion majoritaire par la bile, dans les fèces et secondairement par les reins dans les urines.

MECANISME D'ACTION

Le Cation divalent (Cu²⁺) est un oligoélément essentiel que l'on trouve en particulier sous forme de métalloenzymes (Cytochrome-Oxydase, Tyrosinase, Céruloplasmine, Lysyl-oxydase...)

Le Cation Cu²⁺ interfère avec les fonctions thiolates des Protéines, en formant des ponts disulfure :



Catalyseur de réactions de peroxydation de molécules biologiques (Lipides insaturés, Protéines...). Dans les Protéines, l'interaction de la fonction thiolate (Pr-S⁻) avec Cu²⁺, forme un complexe insoluble (Pr-S-Cu-S-Pr), entraînant l'inhibition de leur activité, comme dans le cas de la Glucose-6-phosphate-déshydrogénase et de la Glutathion réductase.

Le Cuivre Cu²⁺ accélère l'hémolyse des globules rouges. Il est un cytotoxique pour l'Homme, pour les animaux et les végétaux.

TOXICITE

Toxicité animale

Toxicité aiguë :

- Émétique puissant (vomissements)
- Sensibilité très variable : les plus sensibles, les Moutons : 15 mg/kg⁻¹, les plus résistants les Rats :
 - o DL50 (Mouton, voie orale) : 15 mg/kg⁻¹
 - o DL50 (Rat, voie orale) : 300 mg/kg⁻¹
 - o DL50 (Rat, sous-cutanée) : 43 mg/kg⁻¹
- Irritant :
 - o oculaire,
 - o des muqueuses respiratoires (spasmes, OAP...)

Toxicité à long terme :

Par voie orale chez le Rat (100 mg maximum/20 jours) : Atteinte centrolobulaire hépatique et nécrose tubulaire rénale. Hémolyse...

Toxicité chez l'Homme

Toxicité aiguë :

- Irritations cutanée, oculaire, gastro-intestinale.
- L'ingestion d'Eau, contenant une concentration de Cuivre supérieure à 2 mg.l⁻¹, entraîne des troubles gastro-intestinaux : Goût métallique, douleurs épigastriques, diarrhées...

Apparition d'anémie et d'ictère.

Toxicité à long terme :

Possibilité d'intoxication à long terme, à de faibles doses, par voie orale.

Les personnes déficientes en Glucose-6-phosphate-déshydrogénase, ou atteintes par la maladie de Wilson, sont particulièrement sensibles à la toxicité du cation Cu²⁺.

Méthémoglobinémie, stéatose, cirrhose, néphrite, convulsions. Possibilité d'anémie hémolytique...

Absence de preuves de génotoxicité et de reprotoxicité.

¹ Jean DUCRET – CNRS Strasbourg

² Selon les directives 67/548 / CEE-1999/45/CE

³ Selon le règlement CLP

EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT

- Accumulation dans les végétaux et les animaux.
- Rémanent dans les sols
- Rend les sols stériles
- Inhibiteur de croissance des végétaux
- Toxique dans le sol pour les invertébrés (Lombrics...)
- Très toxique pour la vie aquatique (faune et flore).
 - o CL50 Daphnies: $0,024 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (48 h)
 - o CL50 Poissons : de 1 à $2,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (96 h)

PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES

- Cristaux bleus, de forme variable.
- Température de fusion : 110°C (décomposition)
- Température d'ébullition : décomposition au-dessus de 200°C (formation de CuO), perte d'Eau à partir de 30°C et perte totale à 250°C
- Densité : 2,286
- pH : $4,2$ à 20°C
- Solubilité :
 - o Dans l'Eau : $350 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (20°C)
 - o Dans le Méthanol : $156 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (18°C)
 - o Soluble dans le Glycérol,
 - o Légèrement soluble dans l'Ethanol...

PREMIERS SECOURS

- En cas d'ingestion, apparition rapide de vomissements spontanés. Rincer la bouche. Transférer en milieu hospitalier.
- En cas d'inhalation importante, évacuer le sujet de la zone polluée et le transporter en milieu hospitalier.
- La projection dans les yeux ou sur la peau, nécessite un lavage abondant avec de l'Eau, puis un suivi médical.

PREVENTION

- Porter des lunettes de protection à coques latérales.
- Porter des gants de protection adaptés.
- Éviter la formation d'aérosols et opérer avec une protection respiratoire (masque FFP 2 ou FFP 3).
- Éviter tout chauffage excessif : émission de vapeurs irritantes (SO_2 , CuO ...)

SURVEILLANCE D'EXPOSITION

États-Unis :

ACGIH : TLV/TWA= $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ (2001).

France :

VME : $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ (poussières)

$0,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ (fumées)

Avis de l'AFSSA décembre 2008. Proposition pour une Directive européenne : Apport en Cuivre métal de $4 \text{ kg}/\text{ha}/\text{an}$ (soit 20 kg de bouillie bordelaise).

Directive européenne du 23 avril 2009 : « Les Etats membres instaurent des programmes de surveillance dans les zones vulnérables où la contamination des sols par le cuivre pose problème, en vue de fixer des limites, telles que des taux d'application maximaux. »

GESTION DES DECHETS

- Stockage dans des locaux frais et aérés,
- Éliminer avec les déchets spéciaux, auprès d'une entreprise agréée.

BIBLIOGRAPHIE

- HAGUENOER JM, FURON D. 1981
Toxicologie et Hygiène Industrielles.
Tome 1. Les dérivés minéraux, 1^{ère} partie, Cuivre, p 47-72
Tec et Doc-Lavoisier, Paris
- HSDB. 2000
Copper II sulphate.
US National Library of Medicine, Canadian Centre for Occupational Health and Safety.
- ATSDR. 2004
Toxicological profil for Copper.
US Department of Health and Human Services.
- LAUWERYS R, HAUFROID V, HOET P, LISON D. 2007
Toxicologie Industrielle et Intoxications professionnelles, 5^{ème} Ed.
Cuivre, p 271-277.
Masson, Paris.
- Fournisseurs (Carl ROTH ; MERCK ; SIGMA-ALDRICH ; VWR...)
Fiche de données de sécurité : Sulfate de cuivre (II) pentahydraté.
- André PICOT, 2009, La destinée du Cuivre dans l'organisme humain, entre bénéfices et risques. ATC, Paris.

Ces fiches ont une valeur informative.

Les données figurant dans les fiches sont reprises de publications reconnues, elle relève de la responsabilité des auteurs de ces publications.

Aucune responsabilité à l'égard de ce qui pourrait survenir en raison de l'utilisation de l'information contenue dans la fiche ne peut être retenue.