



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

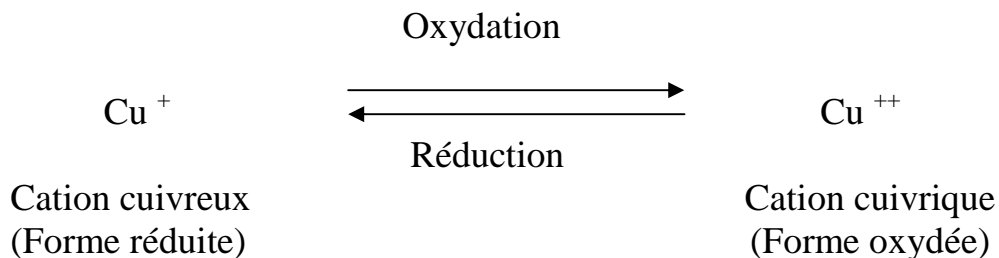


Schéma 1 :
Couple oxydo-réducteur cuivreux-cuivrique

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**.

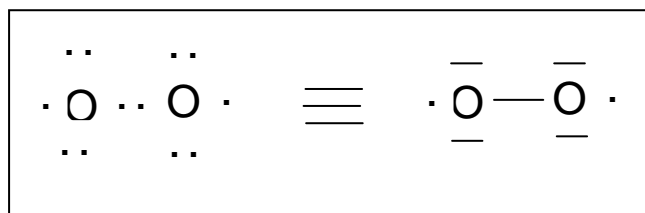
Au contraire du **Mercure**, qui interfère au niveau des **Protéines** avec les **Fonctions nucléophiles** tels que les **Fonctions thiolates** (R-S⁻), les **espèces ionisées du Cuivre** interviennent surtout comme un **couple oxydo-réducteur**, capable de fournir au **Dioxygène** (O₂) **quatre électrons**, 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** (O₂).

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** :

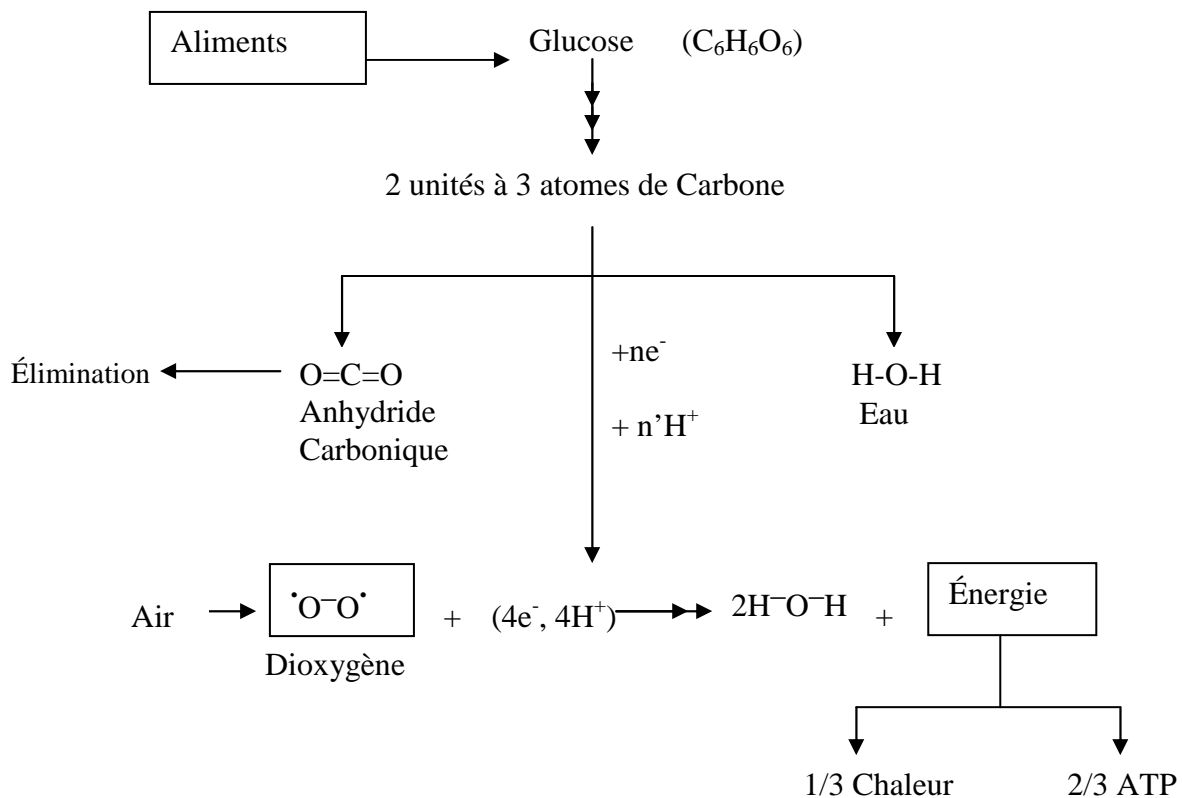


Schéma 2 :
Cycle énergétique d'une Cellule humaine

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 hydroxyle** (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)**.

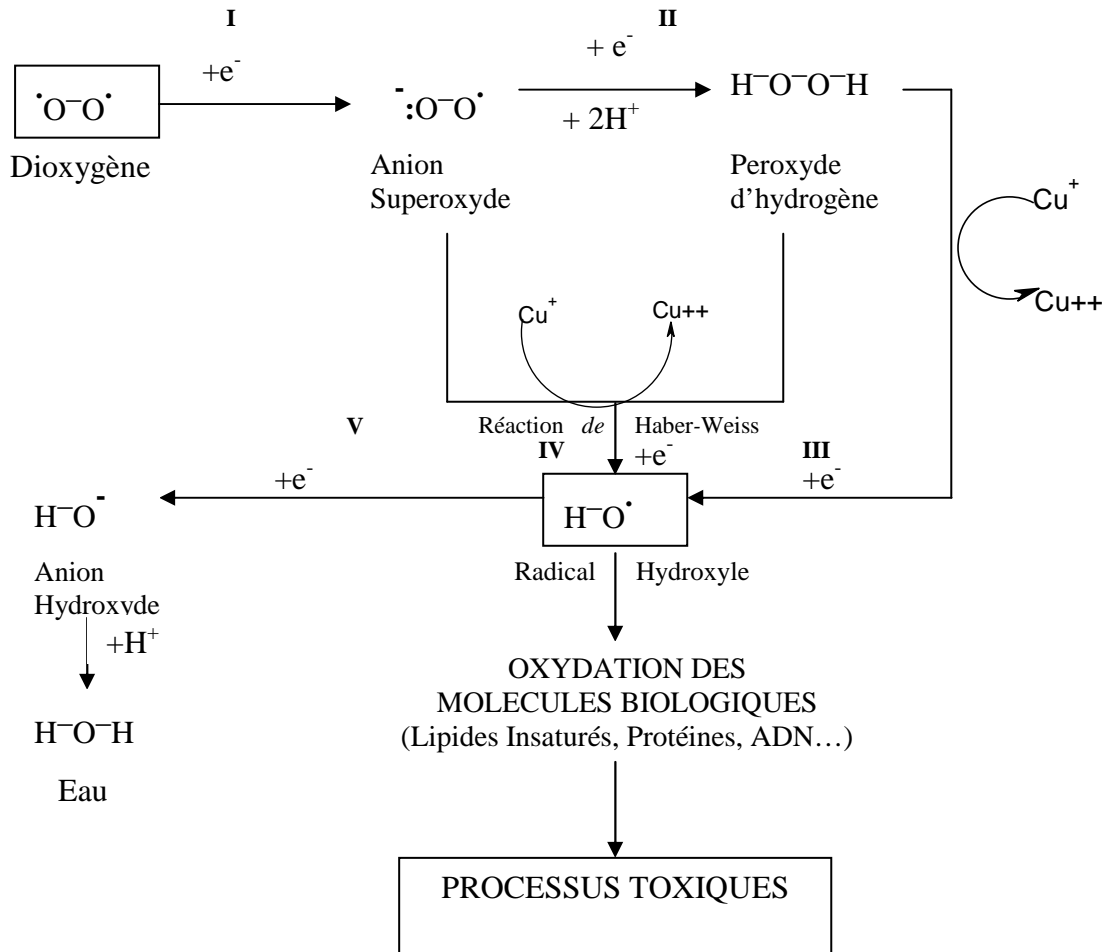


Schéma 3 :
Réduction par étape du Dioxygène

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 :

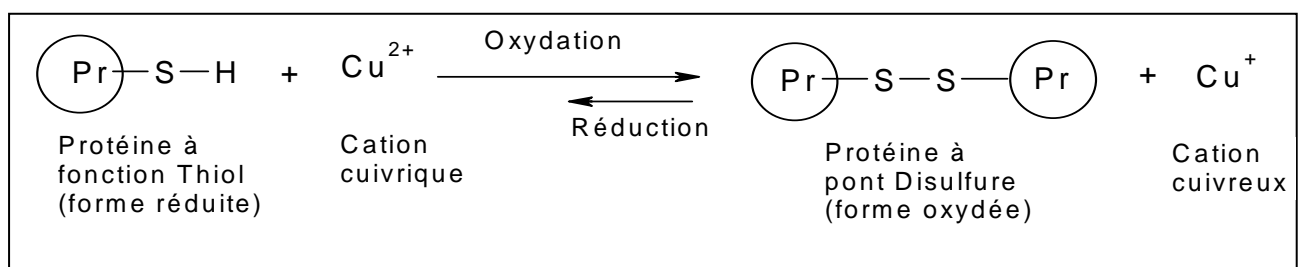


Schéma 4 :
Oxydation des Protéines à fonction Thiol par le Cation cuivrique

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 :

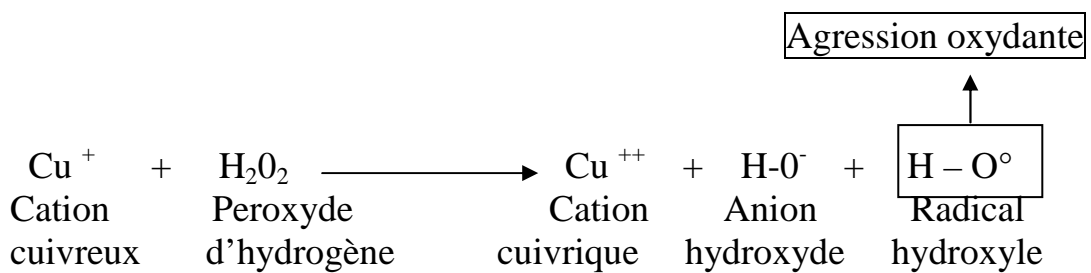


Schéma 5 :
Formation du Radical hydroxyle par réduction
du Peroxyde d'hydrogène en présence du Cation cuivreux

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 :

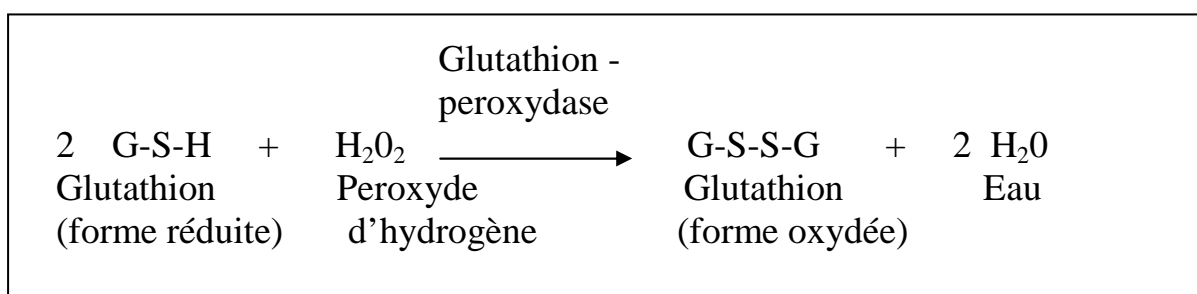


Schéma 6 :
Réduction du Peroxyde d'hydrogène en présence
de la Glutathion – peroxydase

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