

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2000

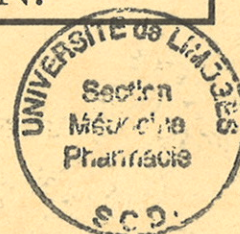
THESE N° 108/11

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100395 6

TOXICOLOGIE DU CUIVRE.
APPLICATION A L'EAU DE BOISSON.



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 22 février 2000

par

Isabelle GADY épouse DONNAT
Née le 17 août 1971 à Issy les Moulineaux (Hauts de Seine).

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le professeur	DUMONT	Président.
Monsieur le docteur	BUCHON	Juge.
Monsieur le professeur	MERLE	Juge.
Monsieur le professeur	PIVA	Juge.
Monsieur	JAOUEN	Membre invité.
Monsieur le docteur	VIGUE	Membre invité.

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
 Monsieur le Professeur DENIS François
 Monsieur le Professeur GASTINNE Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	THERAPEUTIQUE
BONNAUD François (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	DERMATOLOGIE
BOULESTEIX Jean (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	PEDIATRIE
CATANZANO Gilbert	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	ORTHOPEDIE
COGNE Michel	RADIOTHERAPIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
DARDE Marie-Laure (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PARASITOLOGIE
DENIS François (C.S)	PEDIATRIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	ANATOMIE
DUMAS Jean-Philippe	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Michel (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	NEUROLOGIE
DUPUY Jean-Paul (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
GAINANT Alain	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAROUX Roger (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GASTINNE Hervé (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
	REANIMATION MEDICALE

LABROUSSE Claude
LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)
LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
MABIT Christian
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

REEDUCATION FONCTIONNELLE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 PSYCHIATRIE D'ADULTES
 NEPHROLOGIE
 ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
 RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE- ECONOMIE DE LA SANTE PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DUMONT,

Professeur des Universités de Médecine du Travail
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez confié ce travail.
Vos connaissances et vos qualités humaines
ont toujours suscité notre admiration.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance
pour l'honneur que vous nous faites de présider notre jury de thèse.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le professeur PIVA

Professeur des Universités de Médecine Légale

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Doyen de la Faculté de Médecine

Nous vous remercions de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de siéger
dans notre jury de thèse.

Veillez croire en l'expression de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur MERLE

Professeur des Universités de Pharmacologie clinique
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez prodigué un enseignement de qualité.
Nous vous remercions d'avoir accepté d'examiner
et de juger ce travail.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Docteur BUCHON,

Professeur des Universités de Médecine Générale
Maître de conférences associé à mi-temps.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.
Nous avons apprécié votre grande expérience
de la Médecine Générale.

Veillez croire en l'expression de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur JAOUEN

Ingénieur sanitaire de la DDASS de la Haute Vienne.

Vous nous faites l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Soyez assuré de tout notre respect et de notre gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le docteur VIGUE

Médecin Généraliste

Médecin du Sport

Président de la commission de l'eau à l'UPRML

C'est avec beaucoup de gentillesse et de disponibilité
que vous m'avez aidé à apprendre la Médecine Générale.

Vous m'avez confié ce travail.

Soyez assuré de mon profond respect.

A MA MERE,

Pour ta tendresse et ton amour maternel qui m'ont aidée à mieux grandir.

J'espère savoir donner autant que j'ai reçu.

Avec toute mon affection.

A MON PERE,

Pour ta confiance en moi et tous tes conseils. C'est en sachant que tu me soutenais que j'ai pu progresser.

Avec toute mon affection.

A ARNAUD,

Pour ta présence et ton soutien de tous les instants. Je n'oublierai pas non plus ta patience.

Pour ton aide en informatique.

A CELINE,

Pour notre complicité de toujours et ton soutien qui me sont essentiels.

Pour ta traduction des textes allemands.

A CLEMENT,

Pour la joie quotidienne de te voir grandir et découvrir le monde.

A LAURENCE, A TOUS MES AMIS.

A TOUTE MA FAMILLE ET MA BELLE FAMILLE.

PLAN

INTRODUCTION.	p. 12
CHAPITRE I : LES SOURCES D'EXPOSITION AU CUIVRE.	p. 13
CHAPITRE II : TOXICOCINETIQUE DU CUIVRE.	p. 21
CHAPITRE III : EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET TOXICODYNAMIE DU CUIVRE.	p. 31
CHAPITRE IV : DOSAGES DU CUIVRE ET RECOMMANDATIONS POUR LES APPORTS CHEZ L'HOMME.	p. 79
CHAPITRE V : ETUDE SUR LES EFFETS DU CUIVRE CONTENU DANS L'EAU DE BOISSON.	p. 98
CHAPITRE VI : DISCUSSION. CONCLUSION.	p. 102 p. 108
ANNEXES.	p. 109
BIBLIOGRAPHIE.	p. 118
TABLE DES MATIERES.	p. 124
TABLE DES TABLEAUX	p. 129
TITRE ET RESUME EN ANGLAIS	p. 130
SERMENT D'HIPPOCRATE	p. 131

INTRODUCTION.

L'idée de réaliser cette thèse est née lors de l'accomplissement du stage chez le praticien.

Le docteur Vigué, qui était alors mon directeur de stage, m'a proposé de préparer une thèse sur la toxicologie du cuivre. Ce médecin, Président de la Commission de l'Eau créée par l'Union Professionnelle des Médecins Libéraux du Limousin, a participé à la réalisation d'une étude qui cherchait à déterminer les conséquences pour la santé, du cuivre contenu dans l'eau de boisson.

Cette thèse débute par un rappel des propriétés physico-chimiques du cuivre et des sources d'exposition à ce métal. L'absorption, le transport et le métabolisme du cuivre chez l'Homme sont ensuite abordés. Le cuivre est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme et ses effets utiles sont également rapportés dans ce travail.

Puis, les différents effets toxiques du cuivre sont repris à partir d'une revue de la littérature. L'étude réalisée en Limousin sur les effets du cuivre contenu dans l'eau de boisson est également rappelée.

Ensuite, les recommandations et les réglementations pour le cuivre dans l'eau de boisson, émises à travers le monde, sont répertoriées.

Enfin, dans la discussion, certains points de l'exposé sont repris et commentés. Une proposition d'information sur les effets du cuivre contenu dans l'eau de boisson est avancée ; celle-ci serait destinée aux médecins généralistes et aux médecins de santé publique.

CHAPITRE I : LES SOURCES D'EXPOSITION AU CUIVRE.

A. GENERALITES SUR LE CUIVRE.

Le cuivre est un des métaux les plus anciennement employés par l'Homme.

Des objets en cuivre datant du neuvième millénaire avant Jésus-Christ ont été retrouvés en Irak. Sa métallurgie semble dater du cinquième millénaire, et son importance historique est telle que l'un de ses alliages, le bronze, a donné son nom à une période préhistorique (3500 ans à 1800 ans avant Jésus-Christ). Le colosse de Rhodes, l'une des sept merveilles du monde, terminé en 290 avant Jésus-Christ, a été réalisé, tout comme vingt-deux siècles plus tard la statue de la Liberté à New York, à l'aide de feuilles de cuivre. Actuellement avec une consommation mondiale de plus de 11 millions de tonnes par an c'est, après l'aluminium, le deuxième métal non ferreux le plus utilisé (1).

Moyennement abondant dans la croûte terrestre, le cuivre est inégalement réparti à la surface du globe et la plupart des gisements sont situés dans l'hémisphère sud (2). Le cuivre existait durant l'antiquité à l'état natif mais aujourd'hui il ne se présente plus que combiné à d'autres corps, sous la forme de sels. Ces sels contiennent de 30 à 90 % de cuivre mélangé aux stériles ou à d'autres métaux.

1. LE CUIVRE ET SES MINERAIS.

Il existe environ 165 variétés de minerais de cuivre classés en deux types, les minerais sulfurés, les plus répandus, et les minerais oxydés. La teneur en cuivre d'un minerai exploitable est comprise entre 0.7 et 2%. Lorsqu'un minerai contient plus de 1% de cuivre, il est considéré comme riche.

On trouve du cuivre dans les laves basaltiques, le dépôt le plus important étant situé au Chili, dans les Andes, sous forme de porphyre de cuivre. Les principales sources de cuivre sont la chalcopirite (CuFeS_2) et la bornite (Cu_5FeS_4), sulfures doubles de cuivre et de fer. D'autres minéraux importants, la chalcosite et la covellite, sont des sulfures de cuivre que l'on trouve dans les États de l'Arizona et du Nevada, aux États-Unis, ainsi qu'en Cornouailles, en Angleterre. L'énergite, arséniate sulfureux de cuivre, est présente dans différentes parties des

États-Unis. L'azurite [$2\text{CuCO}_3, \text{Cu}(\text{OH})_2$], carbonate naturel de cuivre, existe en France et en Australie ; la malachite [$\text{CuCO}_3, \text{Cu}(\text{OH})_2$], autre carbonate naturel de cuivre, se trouve dans les monts Oural. Le cuivre existe également dans la tétraédrite, sulfure d'antimoine, de cuivre et d'autres métaux, ainsi que dans la chrysocolle, silicate hydraté de cuivre. À Cuba, on trouve l'oxyde de cuivre appelé cuprite.

Les minerais sulfurés ou oxydés ne sont pas réduits directement, car leur teneur en cuivre est faible : de 0,5 à 6 p. 100.

La métallurgie du cuivre dépend de la composition du minerai. Le cuivre natif est broyé, lavé et moulé en barre. Les oxydes et les carbonates sont réduits par le carbone.

Les minerais sulfurés, contenant entre 1 p. 100 et 12 p. 100 de cuivre, sont d'abord broyés puis enrichis par flottation. Les concentrés subissent ensuite un grillage oxydant dans un four (pyrométallurgie) ; on obtient alors le cuivre métallique brut, ou cuivre blister, d'une pureté d'environ 98 p. 100. Le métal est ensuite purifié par affinage électrolytique pendant 14 jours; on peut alors obtenir une pureté dépassant 99,95 p. 100.

Les minerais oxydés sont, quant à eux, traités par lixiviation : cela consiste à solubiliser les sels et oxydes de cuivre grâce à l'acide sulfurique (hydrométallurgie).

2. LE CUIVRE ET SES ALLIAGES.

Si le cuivre pur, parfois encore improprement appelé "cuivre rouge", est pour une grande part employé sans addition d'éléments d'alliage, il ne faut cependant pas négliger ceux-ci. De nombreux pays ne publiant pas de statistiques, il est difficile de fournir des chiffres précis (3). Cependant, on peut estimer à près de la moitié du total le tonnage consommé sous forme d'alliages. Le plus important d'entre eux est le laiton, alliage de cuivre et de zinc. Connus du grand public sous le nom (impropre) de "cuivre jaune", les laitons constituent une famille d'alliages aux propriétés et emplois très diversifiés. Viennent ensuite les bronzes, alliages de cuivre et d'étain, avec ou sans addition d'autres métaux dont les plus courants sont le zinc et le plomb. Les maillechorts sont des alliages ternaires de cuivre, nickel et zinc. On trouve également les cupro-aluminiums, les cupronickels, les cuprosiliciums, les cuprochromes, les cuprobérylliums...; en tout, plusieurs centaines d'alliages différents.

Pendant des siècles, le cuivre et ses alliages ont été employés pour leurs propriétés de résistance à la corrosion et de malléabilité: ustensiles, armes. Les outils primitifs ont été de

bronze avant d'être de fer. L'aspect doré du métal et surtout de ses alliages les ont également fait employer en décoration. Il a fallu cependant l'avènement de l'électricité et de l'industrie moderne pour que l'on assiste à un développement considérable de l'utilisation du cuivre. On a calculé que le métal extrait depuis la préhistoire jusqu'à 1800 représentait un million de tonnes environ, soit un mois de la consommation actuelle.

Aujourd'hui, on utilise le cuivre et ses alliages pour l'une ou l'autre de ses propriétés (Cf. chapitre sur les propriétés du cuivre). Les grandes applications du métal sont : la production, la transformation, le transport et l'utilisation de l'électricité sous toutes ses formes ; les canalisations d'eau et de gaz ; toutes les pièces, industrielles ou non, devant résister à la corrosion (hélices de bateaux, toitures de bâtiments, quincaillerie...).

Lorsqu'on étudie de plus près les emplois du cuivre et de ses alliages, on est frappé par leur diversité. Le cuivre est moins qu'autrefois un métal "apparent". Il se "cache" dans d'innombrables machines et appareils électriques. Du train à grande vitesse au puissant alternateur, de l'ordinateur à la minuscule montre de dame, de l'avion au lanceur spatial, le cuivre est présent.

B. PROPRIETES DU CUIVRE.

1. PROPRIETES PHYSIQUES ET MECANIQUES.

Le cuivre cristallise dans le système cubique à faces centrées ($a = 0,366 \text{ nm}$). C'est, après l'argent, le meilleur conducteur de chaleur et d'électricité, mais cette conductivité est très affectée par les éventuelles impuretés (phosphore, arsenic et aluminium notamment). Les atomes étrangers déforment le réseau et rendent plus difficile le transport des électrons.

Les caractéristiques mécaniques du métal sont moyennes. Elles le situent loin derrière l'acier, mais avant les métaux mous (zinc, plomb, étain). Sa dureté est de 3 sur l'échelle de Mohs. Sa résistance à la traction est faible et son allongement important. Les propriétés mécaniques du cuivre sont favorables à sa mise en forme à chaud et à froid.

Le cuivre et ses alliages présentent cette intéressante particularité que leurs caractéristiques mécaniques s'améliorent lorsque la température baisse. De cela découle leur utilisation comme matériaux cryotechniques dans l'industrie des gaz liquéfiés.

Du côté des hautes températures, au contraire, ils présentent deux inconvénients : la résistance à l'oxydation décroît avec l'augmentation de la température et les caractéristiques mécaniques diminuent dès 200 °C pour le cuivre pur. Les cupronickels et les cupro-aluminiums sont, parmi les alliages de cuivre, ceux qui résistent le mieux aux températures élevées. Pour ces alliages, la température limite est de l'ordre de 400 à 500 °C selon le temps qu'ils demeurent à ces températures. Lorsqu'il faut associer résistance à la température et conductivité électrique, par exemple, on peut utiliser des matériaux composites.

2. PROPRIETES CHIMIQUES.

Tableau 1: Propriétés chimiques du cuivre.

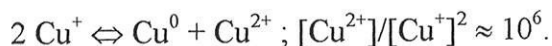
Document issu de l'*Encyclopédie Universalis* (3).

numéro atomique	29
masse atomique	63,54
isotopes stables	63 et 65
radio-isotopes	58,59,60,61,62,64, 66,67
densité	8,95
température de fusion ...	1 083,0 °C
température d'ébullition ..	2 570 °C
structure électronique ...	$1s^2, 2s^2 p^6, 3s^2 p^6 d^9, 4s$
valence	1 ou 2
premier potentiel d'ionisation	7,72 eV
deuxième potentiel d'ionisation	20,2 eV
potentiels électrochimiques	
Cu/Cu ⁺	0,522 V
Cu/Cu ²⁺	0,345 V
résistivité électrique	$1,73 \cdot 10^{-8} \Omega \cdot m$
conductivité thermique ...	de 400 à 412 W.m ⁻¹ .K ⁻¹

Le cuivre précède l'argent et l'or dans le sous-groupe b de la première colonne de la classification périodique des éléments de Mendeleïev (Annexe 1). Neuvième des dix éléments de transition compris entre le calcium et le gallium, il est le premier à posséder une sous-couche 3 d complète. L'arrangement des électrons implique que le cuivre est normalement monovalent, et les sels cuivreux ressemblent en effet aux sels d'argent, auxquels ils sont souvent mêlés dans la nature.

L'oxyde, le sulfure et les halogénures cuivreux ont une structure covalente prédominante. Ils cristallisent dans le système cubique du type de celui de la blende. Les halogénures sont facilement fusibles et sont semi-conducteurs.

L'ion Cu^+ est incolore et diamagnétique. En raison de son rayon important (0,091 nm), il ne donne pas d'hydrates et ses complexes sont peu stables. D'une façon générale, les sels cuivreux sont instables en solution en raison de l'équilibre suivant :



Les sels cuivriques anhydres cristallisés sont diversement colorés, mais la solution ammoniacale d'un sel cuivrique est toujours d'un beau bleu foncé, coloration caractéristique des ions $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_n]^{2+}$; les hydrates ont une couleur bleue ou verte. Très stables les complexes cuivriques (hydrates, amines) sont tous paramagnétiques lorsqu'ils ont un électron célibataire et une structure dsp^2 .

Métal noble, le cuivre, à l'inverse du fer, du zinc et du plomb, ne déplace pas l'hydrogène de ses solutions, et n'est donc pas soluble dans les hydracides. Il est soluble, en revanche, dans les acides oxydants (acide nitrique, acide sulfurique concentré et chaud). L'ammoniaque le dissout également en donnant une solution bleue connue sous le nom de " liqueur de Schweitzer "

Le cuivre résiste bien à la corrosion atmosphérique et marine, une longue exposition entraîne la formation d'une fine couche de carbonate basique d'un beau vert appelé « vert de gris ». C'est la patine de certains toits.

3. COMPOSES DU CUIVRE.

Le cuivre est moins utilisé sous forme de sel que sous forme métallique. Le métal à l'état pur présente des propriétés de catalyseur mises à profit par certaines industries, la pétrochimie notamment.

Le plus employé des sels de cuivre est le sulfate. Il est à la base de la bouillie bordelaise, dans laquelle l'acidité du sulfate est neutralisée par de la chaux. Cette bouillie bordelaise est employé en agriculture et en viticulture. On lui substitue parfois la bouillie bourguignonne, dans laquelle la chaux est remplacée par du carbonate de calcium. L'oxychlorure de cuivre associé à d'autres produits de synthèse tend à se substituer au sulfate.

Il semble que l'effet du cuivre soit non seulement fongicide, mais aussi nécessaire à la croissance de nombreuses plantes. Cela est mis en évidence par le fait que des sols stériles, par suite de carence en cuivre, ont pu être mis en production par l'addition d'engrais contenant du

cuivre. Les carences en cuivre peuvent également se traduire dans les prés par le dépérissement des animaux qui y pâturent. L'addition de quelques kilogrammes de sulfate de cuivre à l'hectare y remédie parfaitement.

Les sels de cuivre servent en outre à protéger les bois contre la pourriture, à protéger les semences, à l'enduction de certains tissus et à fabriquer des peintures antifouling retardant la fixation d'organismes marins sur les coques de navires. Ils sont très utilisés dans les bains d'électrolyse pour cuivrage d'acier ou d'autres métaux.

Une application peu connue des sels de cuivre consiste à utiliser le sulfate de cuivre comme additif aux aliments des porcs. L'addition de 250 p.p.m. à ces aliments entraîne une augmentation plus rapide du poids de l'animal, et plusieurs centaines de tonnes sont utilisées annuellement en France à cet effet. Le docteur Kohei Toyokawa, de la faculté de médecine de Tokyo, a pu mettre en évidence l'influence favorable du cuivre sur le développement de l'animal. Il sert également à la préparation d'additifs pour l'alimentation des volailles.

C. LES MATERIAUX EN CUIVRE : USTENSILES DE CUISINE ET TUYAUTERIES.

Le cuivre est donc un métal couramment utilisé dans diverses industries mais aussi en artisanat. On peut maintenant s'intéresser plus précisément aux ustensiles en cuivre employés pour préparer et conserver les aliments ainsi qu'aux tuyauteries composant les réseaux d'alimentation en eau destinée à l'usage domestique et à la boisson.

1. LES USTENSILES DOMESTIQUES EN CUIVRE.

Le cuivre est encore à l'heure actuelle utilisé pour préparer ou conserver des aliments. Ainsi, le gruyère est fabriqué dans des chaudrons en cuivre, les cuisiniers des grands restaurants préparent leurs mets dans des casseroles en cuivre (souvent étamées) et l'on fabrique encore des confitures artisanales dans des bassines en cuivre. On peut penser que l'utilisation de récipients en cuivre pour la cuisson des aliments permet d'obtenir (grâce à la propriété du cuivre de bon conducteur thermique) une température identique pour tout le contenu de la casserole.

Dans les distilleries, que celles-ci soient artisanales ou industrielles, les alambics sont constitués de cuivre et cela favoriserait la distillation des alcools. Dans les brasseries, des récipients en cuivre servent à conserver la bière.

2. LES CANALISATIONS EN CUIVRE.

Les canalisations en cuivre pour l'eau destinée à la boisson sont, pour la plupart, réalisées à partir de cuivre désoxydé (4). Le cuivre désoxydé est obtenu après addition au cuivre de petites quantités de phosphore (de 0,005 % à 0,04 % de phosphore). Ceci a pour avantage de fixer la totalité de l'oxygène sous forme d'oxyde P_2O_5 limitant ainsi la corrosion du cuivre. Mais, depuis les années 1970, la qualité du cuivre utilisé pour les tuyaux est moindre avec une baisse de la résistance à la corrosion. Il est alors apparu sur le marché une nouvelle qualité de cuivre dite « anticorrosion ».

La corrosion des tuyauteries en cuivre peut être le phénomène à la base de l'augmentation de la teneur en cuivre des eaux de boisson (4). Cette corrosion du cuivre peut être à l'origine d'une coloration bleutée de l'eau par dépôt d'hydrocarbonate de cuivre sur les appareils sanitaires (évier, baignoire, W.C., lavabo ou bidet). Elle peut également donner un mauvais goût à l'eau de boisson et avoir des conséquences pour la santé. Les canalisations en cuivre réputées résistantes à la corrosion peuvent donc dans certaines circonstances être malgré tout agressées par ce processus ; c'est ce qui a été constaté par la D.D.A.S.S. de la Haute Vienne lors de l'analyse de l'eau de certaines communes du Limousin (4).

Le type de corrosion retrouvé dans les canalisations d'eau de la Haute Vienne est caractéristique des eaux très douces, acides, agressives au marbre, riches en gaz dissous (CO_2 et O_2). Lors de l'inspection de ces tuyauteries en cuivre, un dépôt d'argile recouvrant les tubes empêchait de voir l'état réel de la paroi en cuivre. Après avoir enlevé ce dépôt, les services de la D.D.A.S.S. ont découvert « une paroi criblée de piqûres rondes microscopiques, distribuées au hasard sur toute la surface du tube ou alignées longitudinalement ou encore sous forme de cratères de dissolution aux contours irréguliers, isolés, groupés en paquets ou s'étendant comme des sillons. Tous les cratères étaient remplis de Cu_2O mais à la surface du tube, on pouvait retrouver de très petites quantités d'hydrocarbonates de cuivre parfois mêlées de traces d'atacamite ou de brochantite »¹.

¹ Monsieur JAOUEN, ingénieur sanitaire de la DDASS de la Haute Vienne, chargé de la rédaction du chapitre concernant la corrosion du cuivre dans le rapport à la Direction Générale de la Santé réalisé en 1998.

Le mécanisme de cette corrosion fait intervenir, dans un premier temps, une oxydation par l'oxygène dissous dans l'eau conduisant à la formation d'une couche de cuprite Cu_2O qui est secondairement dissoute par le CO_2 présent dans l'eau.

Certains éléments peuvent donc contribuer à l'altération des canalisations : le pH de l'eau inférieur à 6.5, la faible minéralisation, le titre hydrotimétrique (TH^1) et le titre alcalimétrique complet (TAC^2) de l'eau inférieurs à 2°F , un cuivre de qualité médiocre, la présence abondante de résidus carbonés et d'oxydes sur les surfaces internes des parois, les phénomènes de pile Cu/Fe, le rapport sulfate/chlorure, la pression hydrostatique, la forme des tuyaux, la température, la vitesse d'écoulement et le temps de contact de l'eau. On peut voir également dans certaines habitations la prise de terre de l'installation électrique reliée aux canalisations d'eau potable. Ceci est théoriquement interdit, et peut également augmenter la charge en cuivre de l'eau.

Ce qui vient d'être vu pour les canalisations s'applique aussi aux chauffe eaux en cuivre. Dans ces derniers, une eau agressive pour le cuivre peut stagner, chauffer et ainsi se charger en cuivre.

¹ TH : le Titre Hydrotimétrique d'une eau correspond à la concentration en ions Ca^{2+} et mg^{2+} .

² TAC : le titre alcalimétrique complet est la somme des ions CO_3^{2-} et HCO_3^- .

CHAPITRE II : TOXICOCINETIQUE DU CUIVRE.

A. ABSORPTION ET BIODISPONIBILITE.

1. LES APPORTS EN CUIVRE.

Comme pour de nombreux oligo-éléments, la teneur en cuivre des aliments est influencée par la concentration en cuivre des sols. Il existe des aliments plus riches en cuivre que d'autres, mais B. Lönnerdal (5) rapporte que les taux de cuivre des aliments sont plus ou moins importants selon le lieu de production.

Les aliments les plus riches en cuivre sont représentés par les abats et tout particulièrement le foie et le rein et par les crustacés pour les produits d'origine animale alors que le lait et les produits laitiers sont pauvres en cuivre. Pour les végétaux, ce sont essentiellement certaines céréales comme le maïs et le blé ainsi que la plupart des noix qui apportent le plus de cuivre (Annexe 2).

Habituellement, l'apport quotidien en cuivre par les aliments est de l'ordre de 1 mg et ne pose pas de problème pour la santé. Mais, on doit également considérer la teneur en cuivre des eaux de boisson pour connaître les taux de cuivre ingérés quotidiennement par l'Homme. Le cuivre est, le plus souvent, quasiment absent de l'eau ; mais certaines circonstances particulières peuvent entraîner des concentrations de cuivre élevées dans l'eau. C'est essentiellement l'association de canalisations en cuivre et d'une eau agressive pour le cuivre qui sont responsables d'une augmentation de cette concentration (Cf. chapitre I).

De même, on peut se demander si le raisin, et ensuite le vin ne se chargent pas en cuivre étant donné l'importante utilisation de la bouillie bordelaise (sulfate de cuivre) en viticulture. En fait, « le cuivre présent dans le raisin ne reste pas dans le vin car il se dépose, lors de la vinification, dans la lie par un phénomène de précipitation. On peut cependant voir un excès de cuivre dans le vin suite à une contamination par les objets de stockage (pompes, robinets). On dose effectivement la concentration du cuivre dans le vin avant la mise en bouteille car une teneur en cuivre supérieure à 0.8 mg/l peut entraîner la casse des bouteilles. Il se produit des dépôts cuivreux sur les parois en verre et ceux-ci sont susceptibles de faire rompre le verre. Lorsque des taux excessifs de cuivre sont trouvés dans le vin (taux pouvant aller de 1 à 10 mg/l), le

cuiivre est retiré du vin par des procédés chimiques autorisés (ferro-cyanure, phytate de calcium). Sur environ 2000 échantillons de vins testés annuellement par le Conseil Interprofessionnel des Vins de Bergerac, il existe un taux initial de cuiivre supérieur à 0.8 mg/l dans environ 20 échantillons. »¹. Il n'y aurait donc jamais plus de 0.8 mg de cuiivre par litre de vin commercialisé.

2. L'ABSORPTION DU CUIVRE.

2.1. Dans la flore.

L'absorption du cuiivre contenu dans le sol se fait essentiellement par la racine des arbres et des plantes.

2.2. Chez l'Homme et l'animal.

2.2.1. L'absorption par la peau.

Généralement chez les vertébrés, le cuiivre n'entre pas par la peau sauf dans le cas où il est appliqué à de fortes concentrations sous la forme d'onguents ou lorsque l'individu porte un bracelet en Cuiivre (6, 7). Seulement quelques microgrammes par jour sont absorbés par cette voie dans les conditions normales, mais cela peut devenir significatif. En effet, Walker (7) a rapporté l'absorption de plus de 13 mg/mois dans le cas de port de bracelet et cela peut entraîner la formation de complexes glycine-cuiivre dissous dans la sueur (Cf. Chapitre III).

2.2.2. L'absorption par voie digestive.

Les données actuelles montrent que le cuiivre est principalement, voire exclusivement, absorbé par l'intestin grêle après digestion des aliments dans l'estomac et le duodénum.

Le pourcentage d'absorption de cet ion métal est élevé : entre 55 et 75% et ne semble pas diminuer avec l'âge (6).

Les études réalisées chez l'animal aussi bien que chez l'Homme ont montré qu'il existait une adaptation du taux d'absorption selon les besoins (6).

¹ Monsieur Heydon, œnologue au Conseil Interprofessionnel des Vins de Bergerac (Dordogne).

L'absorption du cuivre (Annexe 3) à travers la bordure en brosse, dans les cellules de la muqueuse intestinale puis vers le liquide interstitiel et le sang nécessite plusieurs mécanismes.

Le transfert à travers la bordure en brosse vers les cellules de la muqueuse se fait probablement par diffusion indépendante d'énergie.

Pour des taux ingérés normaux de cuivre, le transfert du cuivre à travers la membrane basale paraît être modulé par la teneur en cuivre et saturable avec un mécanisme dépendant d'énergie (8). On note également qu'une fois dans les cellules de la muqueuse le cuivre est, pour sa majeure partie, lié aux métallothionéines qui permettent son transport vers le sang portal. Et il existe une compétition de fixation aux métallothionéines entre le cuivre et d'autres ions comme le zinc (6) (voir les facteurs influençant la biodisponibilité).

De même, selon les conditions, le cuivre est plus ou moins retenu dans les cellules de la muqueuse : rétention faible lors d'un déficit en cuivre, de grossesse ou de cancer (d'où une forte absorption) et au contraire rétention élevée dans le syndrome de Menkès (6, 8).

Dans les cellules de la muqueuse, le cuivre non absorbé est rejeté dans le tractus intestinal lorsque la cellule est saturée.

3. FACTEURS INFLUENCANT L'ABSORPTION ET BIODISPONIBILITE DU CUIVRE ALIMENTAIRE.

3.1. Définition de la biodisponibilité.

La biodisponibilité d'un nutriment est la proportion présente dans l'alimentation qui sera digérée, absorbée et métabolisée. Une définition mieux adaptée aux oligo-éléments consiste à définir leur biodisponibilité comme la proportion de l'apport alimentaire qui sera capable, après absorption, de remplir son rôle biologique (9).

La biodisponibilité est donc beaucoup plus difficile à cerner que le rendement d'absorption avec lequel elle ne doit pas être confondue.

Un nutriment peut être bien absorbé mais immédiatement éliminé, ce qui lui donne une biodisponibilité nulle.

3.2. Facteurs influençant l'absorption du cuivre et la biodisponibilité du cuivre alimentaire.

3.2.1. Les protéines.

En 1983, Turnlund et ses collaborateurs (5) ont réalisé une étude à partir d'un isotope stable du cuivre. Cette étude montrait que l'absorption du cuivre provenant de protéines d'origine animale était supérieure (41%) à celle du cuivre issu d'une alimentation en protéines d'origine végétale (34%) chez les femmes non gravides. Toutefois, le contenu en cuivre des plantes est plus important ; ce qui entraîne que d'avantage de cuivre alimentaire provient des protéines végétales que des protéines animales.

3.2.2. Le zinc.

Le cuivre et le zinc ont des configurations électroniques identiques et forment des complexes semblables dans l'eau. Ce fait a entraîné des recherches sur une interaction entre ces deux oligo-éléments au sujet de leur absorption digestive.

Plusieurs études (5) ont été réalisées et ont montré que la présence d'un taux anormalement élevé de zinc dans la lumière de l'intestin grêle (en particulier lors d'une supplémentation en zinc) est à l'origine de la diminution de l'absorption du cuivre par la muqueuse intestinale. En effet, la présence de zinc d'origine alimentaire en grande quantité dans la lumière du tube digestif entraînerait la synthèse accrue de métallothionéines intestinales qui se comportent comme un " piège intestinal " pour le cuivre, celui-ci ayant une plus grande affinité que le zinc pour cette protéine. Toutefois, de grandes quantités de zinc (900 mg/kg, comme dans l'étude de *Hall et de ses collaborateurs* (5)) sont nécessaires pour avoir un retentissement sur l'absorption du cuivre.

Ainsi en thérapeutique, il a été utilisé de fortes doses de zinc pour traiter des patients atteints de maladie de Wilson, ce qui permet de réduire l'absorption du cuivre, toxique dans cette pathologie (Cf. Chapitre sur la Maladie de Wilson). Et Sandstrom B. et ses collaborateurs (5) ont constaté que dans l'acrodermatite entéropathique (maladie génétique du métabolisme du zinc) l'administration de grandes quantités de zinc entraînait un déficit en cuivre.

Inversement, on a pu constater qu'une ration alimentaire riche en cuivre réduisait l'absorption du zinc et pouvait provoquer tous les effets d'une carence en zinc. Le rapport optimal Zn/Cu dans un régime alimentaire pourrait être compris entre 5/1 et 10/1 (10).

3.2.3. Les acides aminés.

Certains acides aminés sont connus pour moduler l'absorption du cuivre en formant des complexes avec celui-ci.

L'histidine (5) peut se lier au cuivre avec une grande affinité et influencer ainsi son absorption selon les conditions physiologiques : diminuant l'absorption de l'ion lorsqu'il est présent en quantités suffisantes, ou l'augmentant s'il existe un déficit en cuivre.

La cystéine, quant à elle, lorsqu'elle est présente en grandes quantités, a un effet inhibiteur sur l'absorption du cuivre. Il est possible, qu'à l'inverse, elle ait un effet positif sur l'absorption du zinc (5).

Certains complexes entre le cuivre et les acides aminés (comme les complexes cuivre-méthionine ou cuivre-lysine) paraissent ne pas avoir d'influence sur l'absorption du cuivre (5). Toutefois, ces complexes pourraient aider, dans certaines conditions, à l'absorption du cuivre (5) par une voie parallèle à celle habituellement empruntée.

3.2.4. Les fibres et les phytates.

Bien que chez l'animal, des études datant des années 1980 (5) aient fait suspecter les fibres et les phytates comme des inhibiteurs de l'absorption du cuivre, il n'a pas été retrouvé de tels effets chez l'Homme.

3.2.5. L'acide ascorbique.

Chez l'animal, l'acide ascorbique est bien connu pour avoir un effet négatif sur l'absorption du cuivre (5). Cet effet serait dû à la réduction de l'ion cuivreux (Cu^{2+}) en ion cuivrique (Cu^+) moins absorbable. Mais l'acide D-isoascorbique, puissant agent réducteur serait le principal responsable de cet effet surtout s'il est administré avant la prise de cuivre. S'il est administré après le cuivre, il pourrait augmenter sa captation par le foie et son excrétion dans la bile. A l'inverse, le L-ascorbate surtout s'il est administré après le cuivre aurait, quant à lui, plutôt un effet positif sur l'utilisation du cuivre par les cellules, par réduction de la céruloplasmine (transportant le cuivre aux cellules).

Chez l'Homme, les effets de cet acide sont moins nets et pourraient être modulables selon les conditions physiologiques (5). Toutefois, Finley (10) a montré dans une étude effectuée chez

des hommes de 20 à 35 ans que la prise d'acide ascorbique fait baisser la concentration du cuivre et de la céruloplasmine sérique (moins 14% pour les deux constituants). Aucun effet nocif n'a cependant été constaté sur les sujets de cette étude ; mais l'antagonisme acide ascorbique/cuivre doit être pris en compte surtout lorsque la supplémentation en vitamine C s'accompagne d'un comportement alimentaire déséquilibré en cuivre. Par ailleurs, l'action de l'acide ascorbique sur la production de radicaux libres est maintenant bien établie.

3.2.6. Le Fer .

L'absorption du cuivre semble également influencée par le taux alimentaire de fer. En effet, plusieurs études ont cherché à évaluer les conséquences d'un apport alimentaire élevé de fer sur l'absorption du cuivre. Il ressort de ces recherches qu'une supplémentation en fer dans le lait maternisé d'enfants nés à terme peut abaisser le taux de cuivre absorbé si cette supplémentation passe de 1.8 mg/l à 10.8 mg/l (5) (donc pour des taux multipliés par 10). De même, en 1994 Morais et Coll. (5) ont montré que les concentrations de cuivre sérique et de céruloplasmine diminuaient lorsque l'on administrait 5mg de fer par kg de poids durant 2 semaines chez des enfants carencés en fer ; toutefois le taux de cuivre sérique même s'il est affecté reste dans des valeurs normales.

D'autres études ont déterminé que l'absorption du cuivre n'était affectée par de hauts taux de fer alimentaire que dans le cas où il existait déjà des taux de cuivre sérique bas ou à la limite de la normale.

Il est donc important de garder à l'esprit que des teneurs élevées de fer (comme d'acide ascorbique) peuvent diminuer l'absorption du cuivre. Ceci est à souligner étant donné la fréquence des supplémentations en fer (et en acide ascorbique).

3.2.7. Le molybdène.

Le molybdène est un antagoniste de l'absorption du cuivre. Ceci a surtout été étudié et mis en évidence chez le mouton. Chez cet animal, une absence de molybdène dans l'alimentation entraîne une augmentation de l'absorption du cuivre, et le foie ayant des difficultés à maintenir un niveau physiologique de cuivre, l'animal souffre alors d'une intoxication par le cuivre (Cf. chapitre III).

3.2.8. Les hydrates de carbone.

Les hydrates de carbone influenceraient également l'absorption du cuivre alimentaire. Ce serait essentiellement le fructose qui abaisserait son taux d'absorption.

Chez le rat, une alimentation riche en fructose paraît aggraver un déficit en cuivre par augmentation de l'excrétion urinaire et fécale du cuivre (5).

Chez l'Homme, les effets du fructose sont moins nets et demandent encore à être étudiés. Le fructose accumulé dans le foie pourrait entraîner une modification de la distribution du pool de cuivre dans les différents organes (5).

3.2.9. Le calcium.

Plusieurs études ont évoqué la possibilité d'une compétition intestinale entre l'absorption du cuivre et celle du calcium. Ainsi Steinhardt (10) a montré dans une étude métabolique qu'un régime enrichi en calcium réduit l'absorption apparente du cuivre chez des hommes âgés de 20 à 30 ans, toutefois sans conséquences importantes. Mais des recherches complémentaires restent nécessaires.

B. TRANSPORT DU CUIVRE DANS LE SANG ET DISTRIBUTION AUX TISSUS.

Une fois transféré dans le sang portal, le cuivre nouvellement ingéré se lie principalement à deux protéines plasmatiques qui sont la transcuprine et l'albumine (8). D'une part, lorsqu'on étudie *in vivo* la fixation du cuivre radioactif Cu^{67} dans le plasma (6), on constate très rapidement, et cela même pour des taux de cuivre injectés très bas (de l'ordre du nanogramme), que celui-ci se fixe immédiatement sur la transcuprine. D'autre part, il existe un échange du cuivre entre la transcuprine et l'albumine, bien que l'affinité de la transcuprine pour le cuivre soit nettement supérieure à celle de l'albumine. Si l'Albumine est réellement un important transporteur du pool plasmatique de cuivre échangeable, son absence comme chez le rat Nagase n'entraîne pas de déficit dans le transport et le captage du cuivre par le foie. D'autres transporteurs du cuivre nouvellement absorbé, comme des protéines de bas poids moléculaire, seraient impliqués dans le transport de celui-ci au foie mais dans de faibles proportions (10%).

Ce cuivre récemment ingéré parvient donc rapidement au foie et dans de plus faibles proportions au rein. On a pu constater (8) que ce captage du cuivre par les hépatocytes pouvait être inhibé de façon compétitive par d'autres ions divalents comme le zinc, le manganèse, le cadmium ou le cobalt.

Une fois parvenu dans les hépatocytes, le cuivre se lie à la céruloplasmine, protéine qui lui permettra dans un second temps d'être distribué aux différents tissus (Annexe 3).

A la sortie du foie, le cuivre lié à la céruloplasmine se trouve dans la circulation sanguine générale et est distribué aux différents organes. La céruloplasmine, d'après une étude avec des isotopes stables chez l'Homme (8), est une protéine primordiale dans la distribution du cuivre. Le captage du cuivre par les cellules se ferait (8) grâce à une fixation de la céruloplasmine sur des récepteurs de la surface cellulaire. Il n'existerait pas d'endocytose de cette protéine mais plutôt un captage du cuivre par la cellule après réduction de l'ion Cu^{++} lié à la céruloplasmine. Une fois dans la cellule, la voie de stockage et d'utilisation du cuivre est mal connue et serait différente selon que l'on se trouve dans un hépatocyte, ou bien dans une autre cellule de l'organisme (8).

C. METABOLISME ET EXCRETION DU CUIVRE PRESENT DANS L'ORGANISME.

1. METABOLISME DU CUIVRE.

Dans la cellule, le cuivre joue un rôle fondamental. Il est le cofacteur de nombreuses enzymes et de protéines impliquées dans la synthèse d'énergie ou entrant en jeu dans les processus antioxydants. Ces protéines sont représentées essentiellement par : la cytochrome C oxydase, la superoxyde dismutase, la lysyl oxydase, les métallothionéines, la céruloplasmine et la dopamine monoxygénase. Le rôle du cuivre dans ces enzymes sera développé dans le chapitre III.

2. EXCRETION DU CUIVRE.

L'excrétion du cuivre est le principal mécanisme permettant le maintien de l'homéostasie de ce métal dans l'organisme. Tous les processus par lesquels le cuivre est éliminé ne sont pas encore élucidés à l'heure actuelle. Dans les conditions physiologiques, environ 1 mg de cuivre est éliminé chaque jour de l'organisme.

La principale voie d'excrétion du cuivre est biliaire (8). La bile est le liquide de l'organisme contenant la plus grande concentration en cuivre, même si d'autres liquides de l'organisme contiennent du cuivre et participent à l'excrétion quotidienne de celui-ci (Tableau 2).

Tableau 2 : Concentration moyenne en cuivre de certains liquides biologiques et excrétion quotidienne de cuivre provenant des sécrétions digestives d'après *Linder* (6).

LIQUIDES BIOLOGIQUES.	CONCENTRATION EN CUIVRE (en ug/g).	EXCRETION QUOTIDIENNE DE CUIVRE. (en ug).
SALIVE	0.22	330-450
LIQUIDE GASTRIQUE	0.39	1000
BILE	4.0	2500
SECRETIONS PANCREATIQUES	0.3-0.9	400-1300
URINE	0.02-0.05	30-75
LCR	5	-
LYMPHE	1.2	-
LIQUIDE SYNOVIAL	0.2-0.5	-
SANG TOTAL	1.1	-
PLASMA	1.05	-

La bile apporte environ 2.5 mg/j de cuivre dans le tractus digestif, et les autres fluides contribuent à l'apport de 2 mg/j supplémentaires, et finalement seulement de 0.5 à 1.5 mg du total est éliminé quotidiennement dans les selles. Ceci met bien en évidence que la plus grosse partie du cuivre des sécrétions gastro-intestinales est secondairement réabsorbée une fois parvenue dans le tractus intestinal. Des études au cuivre marqué et en particulier celles de Linder (6) tendent à montrer que le cuivre une fois utilisé par les cellules des différents organes reviendrait dans le sang jusqu'à la bile et aux autres liquides gastro-intestinaux. Il serait transporté par la céruloplasmine, et en moindre proportion par l'albumine et la transcuprine (ces mêmes protéines qui transportaient le cuivre nouvellement ingéré vers les cellules des divers tissus et le foie).

La céruloplasmine serait dégradée en entrant dans les cellules endothéliales bordant les sinusoides hépatiques et seulement une partie de la protéine, riche en cuivre, parviendrait dans la bile et le tractus digestif. Elle ne serait pas réabsorbée facilement et constituerait donc la majeure partie du cuivre réellement éliminé quotidiennement dans les selles (8).

Dans les urines, une très faible proportion de cuivre est éliminée car il existe peu ou pas de cuivre sous forme libre dans le plasma, et les protéines de bas poids moléculaire portant cet ion sont filtrées et réabsorbées au niveau du glomérule (8). De plus, l'élimination urinaire du cuivre serait influencée par l'alimentation, ainsi elle serait plus élevée dans les régimes riches en fruits et légumes et plus faible lors de la consommation importante de viandes (10).

Dans la sueur, l'élimination du cuivre est variable et dépend de l'activité physique de l'individu. Chez les athlètes, cette perte de cuivre est augmentée après l'exercice et on retrouve une plus grande quantité du métal dans la sueur des membres que dans celle du tronc (10). Ce cuivre ultrafiltrable est lié à de petites molécules capables de stimuler la peroxydation lipidique des membranes et il a été émis des hypothèses sur la signification physiologique de cette source d'excrétion. Ainsi, la formation de produits cytotoxiques pourrait aider au contrôle de la flore bactérienne de la peau, et l'excrétion du cuivre par voie sudorale pourrait limiter une éventuelle production accrue de radicaux libres durant l'effort (10).

La desquamation des cellules épithéliales n'est pas une voie majeure d'excrétion ; et même si les ongles et les cheveux contiennent de fortes concentrations en cuivre, la coupe des phanères ne représente de façon quotidienne que de faibles pertes.

CHAPITRE III : EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET TOXICODYNAMIE DU CUIVRE.

A. EFFETS UTILES DU CUIVRE DANS L'ORGANISME.

Les effets utiles du cuivre dans l'organisme ont été étudiés dès les années 1960 et la première étude fut réalisée chez des enfants du Pérou souffrant de malnutrition. C'est donc à partir de patients présentant un déficit en cuivre que l'on a pu préciser les fonctions essentielles de cet ion. On peut étudier celles-ci en précisant d'abord le rôle primordial du cuivre dans différentes enzymes, puis en détaillant les effets sur les différents organes d'un déficit en cuivre. On peut enfin extrapoler cette étude en observant les conséquences d'un défaut génétique d'utilisation du cuivre (syndrome de Menkès).

1. ROLE BIOCHIMIQUE : CONSTITUANT ENZYMATIQUE.

Les fonctions physiologiques du cuivre sont essentiellement liées à ses propriétés biochimiques (9) :

- ♦ propriétés catalytiques intrinsèques.
- ♦ propriétés oxydoréductrices dans la chaîne respiratoire comme dans la cytochrome-c-oxydase. En effet, le cuivre passe facilement de l'état cuivreux (Cu^+) à l'état cuivrique (Cu^{++}). C'est donc en s'oxydant de Cu^+ vers Cu^{++} ou en se réduisant de Cu^{++} en Cu^+ que le cuivre exerce ses propriétés oxydoréductrices. Mais le cation cuivre n'agit jamais à l'état d'ion libre ; il est soit lié à la partie protéique d'une enzyme (ou il peut dans certaines circonstances être remplacé par un autre cation), soit séquestré dans l'enzyme à laquelle il donne sa forme active.

Ainsi, en entrant dans la constitution de plusieurs enzymes (métalloprotéines), le cuivre joue un rôle fondamental dans l'organisme, et plusieurs études spectroscopiques ont montré que les sites actifs du cuivre seraient tous très similaires et riches en histidine (10).

Les enzymes dans lesquelles le cuivre est présent et indispensable pour leur bon fonctionnement vont être décrites dans les paragraphes suivants.

1.1. Dans la cytochrome-c-oxydase.

La cytochrome-c-oxydase ou cytochrome a.a3 est l'enzyme terminale de la chaîne de transport d'électrons située dans la membrane interne de la mitochondrie (11) ; elle permet l'utilisation de l'oxygène dans la respiration (cycle de Krebs). Elle catalyse la réduction de l'O₂ en 2 H₂O par transfert d'électrons et les atomes de cuivre liés à l'enzyme participent à ce transfert d'électrons.

Un déficit en cuivre (8) a donc des conséquences sur l'activité de réduction de cette enzyme et sur les capacités respiratoires de la mitochondrie particulièrement au niveau du foie, du cœur et du cerveau. La plupart des cellules contenant cependant un excès d'enzymes respiratoires, la carence en cuivre doit être sévère pour compromettre cette fonction.

1.2. Dans la superoxyde-dismutase à Cu-Zn.

La superoxyde-dismutase est une enzyme contenant habituellement du cuivre et du zinc, bien que des formes contenant du fer et du manganèse aient été retrouvées dans certaines bactéries. On trouve cette enzyme dans le cytosol de toutes les cellules où elle permet la transformation de 2 O⁻ en O₂ et H₂O₂ ; elle joue ainsi un rôle décisif dans les processus antioxydants. Des études ont également montré (8) que l'exposition à l'oxygène augmente l'activité de la superoxyde-dismutase à Cu-Zn ainsi que le taux de son ARN messager dans les cellules endothéliales humaines. De même, une mutation du gène codant pour la superoxyde-dismutase à Cu-Zn a été retrouvée chez des sujets présentant une Sclérose Latérale Amyotrophique (8) (Cf. Chapitre cuivre et système nerveux central).

Cette enzyme est particulièrement abondante dans le foie, le rein, les glandes surrénales et les globules rouges toutefois elle a été retrouvée dans toutes les cellules animales où elle a été recherchée.

1.3. Dans les métallothionéines.

Les métallothionéines sont de petits polypeptides exprimés par les cellules de tous les organismes eucaryotes (11) en réponse à une charge en ions métalliques divalents (métaux de transition) et spécifiquement en réponse à la charge en zinc, cadmium ou cuivre. D'une part, elles seraient des sites de stockage et entreraient dans les mécanismes de détoxification de ces ions métalliques. En effet, ces ions métalliques présents en excès, peuvent altérer des

mécanismes chimiques, en particulier certains métabolismes et catalyses. La délétion de gènes codant pour les métallothionéines rend par conséquent les cellules hypersensibles au cuivre (8). D'autre part, des études *in vitro* (8) ont montré que la métallothionéine peut donner des ions cuivre et zinc à d'autres apoenzymes qui en nécessitent pour leur fonctionnement (métalloenzymes).

Les métallothionéines contenant du cuivre seraient également associées à d'autres enzymes impliquées dans la défense anti-oxydante comme la superoxyde-dismutase (8) ; l'expression des gènes codant pour la métallothionéine est ainsi augmentée dans les processus inflammatoires.

1.4. Dans la céruloplasmine.

La céruloplasmine est une enzyme possédant trois fonctions.

Sa fonction majeure est le transport du cuivre aux cellules à partir du foie (Cf. chapitre II).

Cette enzyme se comporte également comme une oxydase et est impliquée dans les processus de nettoyage des radicaux oxygène (8). Elle fait partie du groupe des « Oxydases bleues multicuivriques » comme les laccases et l'ascorbate-oxydase. C'est cette activité qui est responsable de l'augmentation de l'expression de ses gènes dans les processus inflammatoires et les cancers.

Enfin, sa troisième fonction consiste au relargage et à la fixation du fer sur la Transferrine, principale protéine de transport du fer dans le plasma sanguin (8) (Cf. chapitre cuivre et Hématologie).

On a également constaté qu'il existe une augmentation de la céruloplasmine induite par les œstrogènes et la progestérone en rapport avec les besoins accrus en cuivre durant la gestation pour la croissance fœtale.

1.5. Dans la lysyl-oxydase.

La lysyl-oxydase est une autre enzyme extracellulaire contenant du cuivre. Elle agit par désamination oxydative de résidus lysine et hydroxylysine en tropoélastine et tropocollagène précurseurs de la formation des réseaux d'élastine et de collagène. La lysyl-oxydase est indispensable à la constitution du tissu conjonctif dans tout l'organisme. Elle est particulièrement abondante dans la peau, les veines, les artères et d'autres structures de tissu conjonctif essentielles comme les fascias, la plèvre et le cartilage. Dans les déficits sévères en

cuire on retrouve un défaut de maturation du collagène, et le revêtement des vaisseaux sanguins peut être défectueux entraînant des anévrismes (8).

1.6. Dans la tyrosinase.

La tyrosinase est une enzyme qui utilise la tyrosine pour catalyser une réaction amorçant la synthèse de mélanine, qui permet la pigmentation de la peau, des cheveux et des yeux. Elle protège contre l'excès d'exposition aux rayons ultraviolets. Ainsi l'albinisme est dû à une absence congénitale de tyrosinase avec baisse de la cuprémie (9).

Cette enzyme possède un groupe de cuivre binucléaire sur son site actif.

Dans le monde animal, et en particulier chez les crustacés, elle appartient à la famille des hémocyanines et est utile au transport d'oxygène dans la circulation sanguine.

1.7. Dans la dopamine-mono-oxygénase.

La dopamine-mono-oxygénase ou dopamine-hydroxylase est une enzyme clé pour la production des catécholamines. Les catécholamines sont des neurotransmetteurs du système nerveux central et sont également synthétisées par la médullaire surrénale lors d'un stress. Ainsi les amines biogènes libérées en cas de stress sont oxydées dans le milieu extra-cellulaire par la dopamine-hydroxylase.

Cette enzyme est également retrouvée au niveau des neurones noradrénergiques très concentrés dans le locus cœruleus, le tronc cérébral et la partie postérieure de l'hypothalamus.

La dopamine-mono-oxygénase catalyse l'hydroxylation de la dihydroxyphénylamine (dopamine) en noradrénaline avec l'aide de l'ascorbate et de l'oxygène moléculaire.

Dans les déficiences sévères en cuivre chez le rat, la production de noradrénaline est altérée dans plusieurs régions cérébrales, et ceci entraîne une accumulation de substrats comme la dopamine ce qui peut entraver le fonctionnement cérébral normal (8).

1.8. Dans les autres enzymes de l'organisme.

Le cuivre est présent dans l'histaminase qui permet la dégradation de l'histamine.

Enfin, une autre enzyme contenant du cuivre a un rôle fondamental au niveau cérébral : elle catalyse l'amidation de neuropeptides et est retrouvée essentiellement dans l'hypothalamus. Les études expérimentales chez l'animal (8) ont montré qu'elle est primordiale pour la synthèse

de dopamine et pour la myélinisation durant le développement, et qu'un déficit sévère en cuivre altérerait ces processus.

1.9. En conclusion.

Les rôles physiologiques du cuivre découlent donc naturellement de ses interventions dans de nombreux systèmes enzymatiques :

- Le cuivre par l'intermédiaire de la céruloplasmine intervient dans le métabolisme du fer (action ferroxidasique) en permettant sa fixation à la transferrine et ainsi son transport et son stockage.
- Le rôle du cuivre est primordial dans la formation des tissus conjonctifs (par l'intermédiaire de la lysyl-oxydase).
- Par son action au niveau de la dopamine-mono-oxygénase, le cuivre permet la transformation de la dopamine libérée lors du stress oxydatif en noradrénaline dans le milieu extracellulaire.
- Le cuivre est nécessaire à la synthèse de la mélanine, responsable de la pigmentation de la peau, par le biais de la tyrosinase.
- Enfin, le cuivre est indispensable à la biosynthèse de la myéline, à la régulation du glucose et au métabolisme des lipides (9).

2. EN PATHOLOGIE.

2.1. Cuivre et Inflammation.

Le cuivre joue un rôle dans la lutte contre les processus inflammatoires.

C'est tout d'abord, par sa présence indispensable dans la céruloplasmine que l'on peut aborder l'utilité du cuivre dans cette défense.

En effet, lors de l'inflammation on a constaté (9) qu'en plus de la réaction locale (rougeur, douleur, chaleur et œdème), il existe également une réaction systémique qui consiste en la modification de la synthèse hépatocytaire des protéines. Les hépatocytes synthétisent alors une plus grande quantité de céruloplasmine (8) par augmentation de l'ARN messager de la céruloplasmine. Cette enzyme, dans le milieu extracellulaire, joue alors un rôle de protection des membranes cellulaires contre les processus oxydatifs. Lors de l'inflammation, les macrophages circulants, essaient des radicaux libres qui sont neutralisés par l'action de cette

enzyme. C'est ainsi que l'on constate (8) une augmentation du cuivre plasmatique et de la céruloplasmine lors des processus inflammatoires afin de lutter contre la production de radicaux libres.

D'autres enzymes nécessitant du cuivre interviennent aussi lors des processus inflammatoires : lysyl-oxydase et superoxyde-dismutase (6).

Il a également été proposé d'autres rôles pour le cuivre dans l'inflammation (6) : modulation de la réponse lymphocytaire, régulation de l'histamine par la présence du cuivre dans l'histaminase, modulation de la synthèse des prostaglandines (diminution de la synthèse des PGE₂ et augmentation de la synthèse des PGF₂) et stabilisation de la membrane lysosomiale.

Et on retrouve d'ailleurs une utilisation thérapeutique du cuivre dès l'antiquité (6) : en effet, des sels de cuivre auraient été utilisés en Égypte il y a trois mille cinq cents ans pour traiter l'inflammation.

Par ailleurs, on retrouve également l'utilisation de bracelets en cuivre pour le traitement de pathologies rhumatologiques inflammatoires (Cf. chapitre cuivre et Rhumatologie).

Enfin, on a même proposé d'associer le cuivre aux médicaments anti-inflammatoires comme l'aspirine ou la D-pénicillamine (6).

2.2. Cuivre et Cardiologie.

Le cuivre présente plusieurs effets utiles décrits en cardiologie.

Tout d'abord par sa présence indispensable dans la lysyl-oxydase, il permet la constitution normale des vaisseaux sanguins, et lors de déficits sévères en cuivre on décrit (6) un plus grand risque d'anévrismes et de ruptures aortiques. Ce rôle du cuivre dans la constitution des tissus conjonctifs fut mis en évidence dès 1961 par O'Dell (10).

Une hypercholestérolémie associée à une hypertriglycéridémie ont également été décrites chez des patients avec un déficit en cuivre (6) ou un rapport zinc/cuivre augmenté (12).

Enfin, une hypertrophie myocardique pouvant entraîner une thrombose auriculaire et même une défaillance cardiaque a aussi été répertoriée chez des sujets déficients en cuivre.

Toutefois, les différentes études effectuées ne sont pas unanimes sur la responsabilité du déficit en cuivre dans l'hypercholestérolémie et l'hypertrophie myocardique.

2.3. Cuivre et Dermatologie.

Une hypopigmentation des cheveux a été signalée chez les enfants péruviens avec un déficit en cuivre (13). Toutefois, ceci reste à préciser car ces enfants présentaient également une malnutrition avec de trop faibles apports en protéines. Ces carences en protéines sont connues pour entraîner fréquemment une hypopigmentation des cheveux. La responsabilité du cuivre n'est donc pas clairement établie.

2.4. Cuivre et Hématologie.

Dés 1928, Hart (10) découvre le rôle essentiel du cuivre en provoquant une anémie chez le rat par l'administration d'un régime alimentaire exempt de cuivre.

Plus récemment, chez l'enfant, plusieurs études (6, 8, 13 et 14) ont permis de mettre en évidence de grandes fréquences d'anémies et de neutropénies lors d'un déficit en cuivre. Dans une étude réalisée par Shaw en 1992 (13), on retrouve chez des enfants prématurés ou nés à terme une anémie dans 92% des cas et une neutropénie dans 84% lors d'un déficit en cuivre. Ces anomalies sont également accompagnées d'une hypoferrémie, d'une thrombopénie et d'un abaissement du taux des réticulocytes. L'anémie est le plus souvent normocytaire ou macrocytaire et hypochrome. Dans la moelle osseuse, on trouve plusieurs anomalies : altérations mégalo-blastiques, vacuolisation des précurseurs des érythrocytes, et arrêt de maturation des précurseurs myéloïdes avec existence de ring sidéroblastiques. Toutes ces anomalies sont réversibles après administration de cuivre et insensibles à un apport de fer.

L'anémie est expliquée (8, 13) par un défaut de mobilisation du fer résultant d'une baisse d'activité de la céruloplasmine. En effet, la céruloplasmine par son action ferroxidasique permet la transformation du fer Fe^{2+} en fer Fe^{3+} , transformation indispensable pour l'incorporation du fer dans la transferrine circulante. On retrouve donc une diminution de la transferrine transportant le fer dans le plasma et une accumulation du fer dans le foie, celui-ci n'étant alors pas disponible pour l'érythropoïèse (8).

Il existe également lors d'un déficit en cuivre (13) une diminution de la ferrochélatase et de la cytochrome-c-oxydase, enzymes réduisant le fer dans la mitochondrie et permettant son incorporation dans la protoporphyrine IX.

Il a également été constaté (13) des défaillances du système immunitaire chez les enfants carencés en cuivre.

2.5. Cuivre et Rhumatologie.

On retrouve chez les sujets carencés en cuivre des anomalies osseuses (14). Chez les bébés et les jeunes enfants, il a été mis en évidence (13) une ostéoporose, des fractures des os longs et des côtes, des anomalies des épiphyses et des métaphyses.

En 1987, Walker (7) a cherché à savoir si le port de bracelet en cuivre avait des vertus thérapeutiques. Il a alors réalisé une étude durant deux mois chez des patients atteints d'arthrose. Il a demandé à ces patients de porter des bracelets dont certains étaient en cuivre et d'autres en aluminium (avec le même aspect). Le résultat (évalué à partir d'un questionnaire) a montré que les patients ayant porté un bracelet contenant du cuivre avaient moins souffert que ceux dont le bracelet ne contenait pas de cuivre. De plus, les bracelets étaient pesés avant et après utilisation et une perte de 13 mg/mois a été constatée pour les bracelets contenant du cuivre.

Parallèlement, une étude chimique sur les teneurs en cuivre de la sueur a montré que celle-ci était plus riche en cuivre lorsque les sujets portaient des bracelets en cuivre, ce qui implique donc que le cuivre se dissout dans la sueur.

Grâce à une étude chez l'animal, on a retrouvé du cuivre dans les différentes couches de la peau lors du port d'anneau contenant du cuivre et le taux de cuivre plasmatique augmentait dans les heures suivantes.

Les recherches de Walker ont donc contribué à argumenter scientifiquement l'efficacité du port du bracelet en cuivre dans les pathologies rhumatologiques chroniques comme l'arthrose.

Par ailleurs, B Boettcher rapporte (15) une étude dont le but était de savoir si l'application d'un gel à base de salicylate de cuivre avait une efficacité sur le soulagement des douleurs dues à l'arthrose de hanche et de genou. Il conclut en affirmant que le niveau de la douleur des sujets ayant utilisé ce gel durant 10 jours est inférieur à celui des patients ayant bénéficié d'un gel placebo. Il faut cependant tenir compte du fait que le gel contenait un dérivé salicylé.

2.6. Cuivre et Gynécologie.

Lors de la prise de contraceptifs par voie orale, il a été constaté chez la femme (10) une augmentation du cuivre plasmatique de 5% comparativement à des témoins sans contraception. Toutefois, cette différence significative n'a pas de traduction clinique ni de conséquence sur le métabolisme du cuivre chez ces femmes ultérieurement et même lors de grossesse.

Chez les femmes porteuses d'un stérilet en cuivre, il n'est pas noté de modification du cuivre circulant. Le cuivre contenu dans ces stérilets pourrait avoir deux modes d'action possibles : il entraînerait une inflammation physiologique de la paroi utérine empêchant ainsi la nidation, ou bien il annulerait la mobilité du spermatozoïde.

Plusieurs études chez des animaux (10) tendent à démontrer que du cuivre introduit dans le canal déférent est responsable d'une diminution de 75% de la mobilité des spermatozoïdes et pourrait donc être un mode de contraception chez le mâle.

2.7. Autres effets utiles du cuivre.

Le cuivre serait également impliqué dans d'autres métabolismes : biosynthèse de la myéline, régulation du glucose. Ces actions ont souvent été étudiées chez l'animal et restent encore à établir de façon certaine chez l'Homme.

3. LA MALADIE DE MENKES : modèle génétique de déficit en cuivre.

La maladie de Menkès peut être détaillée dans ce chapitre sur le rôle essentiel du cuivre dans l'organisme car c'est un défaut d'utilisation du cuivre d'origine génétique. Cela nous permet de préciser les conséquences pour l'organisme d'un déficit en cet ion.

La maladie de Menkès (13), découverte par Menkès en 1962, est une anomalie génétique récessive portée par le chromosome X. Elle se caractérise par un défaut d'absorption et de transport du cuivre dans l'organisme, entraînant un défaut d'utilisation.

Il est généralement diagnostiqué avant l'âge de trois mois chez des enfants dont la survie ne sera que de cinq ou six ans.

La maladie se caractérise par un retard de croissance, une hypothermie, une dépigmentation de la peau et des cheveux avec un aspect en vrille des cheveux (« kinky hair syndrome »), des artères tortueuses et dilatées, des varicosités sur les trajets veineux, une ostéoporose, des

fractures osseuses, un excès d'os spongieux et des métaphyses évasées, une dystrophie rétinienne et une importante atteinte du système nerveux central incluant un retard mental, des crises convulsives, une hypotonie et une ataxie.

Chez les jeunes patients atteints de cette pathologie on retrouve des taux de cuivre plasmatique et hépatique abaissés alors que la teneur en cuivre de la muqueuse intestinale est augmentée (10). Ceci serait dû à un trouble du métabolisme des métallothionéines (10).

Des études (13) ont montré une altération des cellules de Purkinje au niveau cérébral et cérébelleux. Ces lésions seraient dues au déficit anténatal en cuivre et cela explique que l'on ne retrouve pas de telles atteintes cérébrales lors des déficits acquis.

L'administration de cuivre par voie orale ne permet pas d'augmenter la cuprémie. Le seul traitement efficace consiste en l'administration de cuivre par voie parentérale dès les premiers jours de vie. Malheureusement le diagnostic est souvent plus tardif car les signes cliniques ne sont pas nets chez le nouveau-né et la cuprémie est physiologiquement plus basse chez ce dernier (Cf. chapitre IV).

B. EFFETS TOXIQUES DU CUIVRE DANS L'ORGANISME.

Le cuivre peut être toxique pour l'Homme mais aussi pour l'animal. Grâce à la compréhension des mécanismes de toxicité de ce métal chez l'animal, différentes recherches ont permis d'élucider les actions toxiques du cuivre chez l'Homme. Cependant certains mécanismes restent encore mal connus à l'heure actuelle.

1. CHEZ L'ANIMAL.

Le cuivre présent en excès peut être toxique pour de nombreuses espèces animales allant des micro-organismes aux grands mammifères. Toutefois, la plupart des animaux domestiques et des animaux de laboratoire sont très résistants à des apports alimentaires augmentés en cuivre, et il semble (14) que des doses de 20 à 50 fois supérieures à celles normalement ingérées soient nécessaires pour induire des effets toxiques chez la plupart des animaux. Mais cette susceptibilité au cuivre varie d'une espèce animale à l'autre, ainsi les moutons et les chiens sont des espèces plus sensibles à ce métal. Les effets toxiques du cuivre vont être détaillés chez les micro-organismes et chez des mammifères tels que le chien, le mouton ou le rat. Pour ces mammifères, les effets toxiques du cuivre peuvent être, comme chez l'Homme, de plusieurs

origines. Les chiens de race Terrier de Bedlington ou les rats Long Evans Cinnamon, présentent une anomalie génétique du métabolisme du cuivre. D'autres animaux comme les moutons et les escargots sont, quant à eux, victimes d'une toxicité acquise au cuivre. L'utilisation de l'escargot comme bio-indicateur de pollution est également précisée. Ces effets toxiques du cuivre dans le monde animal sont étudiés dans la perspective d'une meilleure compréhension des mécanismes de toxicité du cuivre chez l'Homme.

1.1 Chez le chien.

On trouve une sensibilité toute particulière du chien de race Terrier de Bedlington envers le cuivre. Ces chiens présentent en effet, une toxicose au cuivre d'origine génétique de transmission autosomique récessive (16). Cette affection est très fréquente chez les chiens de race Terrier de Bedlington. Tout comme lors de la maladie de Wilson chez l'Homme, ces animaux souffrent d'une accumulation intra-hépatique de cuivre responsable d'une cirrhose avec insuffisance hépatique et de troubles neurologiques. Le cuivre s'accumule progressivement dans le foie et les signes cliniques de cette pathologie n'apparaissent que tardivement, vers l'âge de 6 ans, à moins qu'un stress, une fécondation, une mise bas ou un allaitement ne les révèlent plus précocement.

Cliniquement, l'animal atteint présente une léthargie, une anorexie, des vomissements pouvant entraîner une déshydratation et une dyspnée. La biologie montre alors une augmentation des transaminases. Si la première phase de signes cliniques est restée insidieuse, apparaissent alors quelques semaines plus tard un ictère avec ou sans hémolyse, une ascite, une cachexie, et une encéphalopathie hépatique pouvant conduire à la mort du chien.

Macroscopiquement, le foie apparaît gonflé avec des bords arrondis et des lobules bien dessinés.

L'histologie du foie met initialement en évidence dans les hépatocytes des granules lysosomiaux contenant du cuivre. Ces granules prédominent dans la région centrolobulaire chez les jeunes chiens, puis sont ensuite présents dans tout le parenchyme hépatique. On visualise des signes d'hépatite chronique active avec dégénérescence hépatocellulaire entraînant une nécrose et une fibrose tissulaire, une stase biliaire et une infiltration de cellules mononucléaires.

Au stade terminal, le foie apparaît de couleur brun sombre avec une surface pouvant être finement ou grossièrement nodulaire selon s'il s'agit d'une cirrhose micronodulaire ou macronodulaire. Au microscope, on visualise une régénération hépatocellulaire, une hyperplasie des canaux biliaires et une fibrose. A ce stade, il existe une élévation constante des transaminases, une augmentation fréquente des phosphatases alcalines et de la bilirubine, un temps de prothrombine souvent prolongé, un taux d'albumine sérique abaissé et une diminution de l'élimination urinaire du cuivre.

Pour établir le diagnostic de façon certaine chez les jeunes chiens, l'histologie est insuffisante et c'est le dosage du cuivre hépatique, à partir d'une biopsie du foie, qui permet de distinguer clairement à l'âge de 6 à 12 mois les chiens malades (cuivre hépatique supérieur à 850 µg/g de tissu hépatique) des chiens sains (cuivre hépatique inférieur à 400 µg/g de tissu hépatique) avec cependant la nécessité de répéter parfois la biopsie en cas d'obtention d'une concentration à la limite de la normale.

Le traitement consiste à faire prendre oralement au chien atteint de cette anomalie génétique une dose de 15 mg/kg de poids de D-pénicillamine deux fois par jour 30 minutes avant les repas. D'autres traitements comme les sels de zinc ou d'autres agents chélateurs du cuivre comme la trientine ou un dérivé de la 2,3,2-tétramine sont également efficaces (16).

Cette pathologie a initialement été comparée à la maladie de Wilson (Cf. chapitre sur la maladie de Wilson) survenant chez l'Homme en raison de son origine génétique, du trouble de l'élimination biliaire du cuivre et de l'évolution progressive menant à la cirrhose du foie. Mais ce ne sont pas les mêmes gènes qui sont responsables de l'une et l'autre de ces pathologies. De plus, la céruloplasmine plasmatique n'est pas réduite dans cette toxicose au cuivre du chien Terrier de Bedlington, comme elle l'est dans la maladie de Wilson chez l'Homme (14) ; ce qui conduit à penser que les mécanismes pathologiques entraînant la toxicité du cuivre sont différents. Horslen et ses collaborateurs (14) ont plutôt rapproché cette toxicose au cuivre chez les chiens Terrier de Bedlington de la cirrhose primitive infantile.

1.2. Chez le rat.

La plupart des espèces de rats sont très résistantes à de fortes doses de cuivre apportées par voie orale et, on a pu expérimentalement mettre en évidence les mécanismes hépatiques et rénaux permettant cette adaptation (16). Ainsi, en 1993, Seffner et ses collaborateurs (14) ont

administré à de jeunes rats de fortes doses de cuivre (250 mg/l d'eau) durant 6 semaines ; ils ont constaté que les taux de cuivre hépatiques étaient plus élevés durant la première semaine mais qu'ensuite ces taux diminuaient pour revenir, durant la sixième semaine de l'étude, à des valeurs identiques à celles trouvées chez les rats du groupe contrôle. Ceci a permis de montrer que les rats étudiés possédaient donc des mécanismes d'adaptation de l'organisme à de fortes doses de cuivre.

Toutefois, il existe une espèce de rats qui présente une toxicose au cuivre ; il s'agit des rats de l'espèce Long-Evans Cinnamon (LEC).

Ces rats de type LEC sont des mutants consanguins de la race Long-Evans et ont été isolés au Japon (16). Ils présentent une anomalie génétique autosomique récessive qui est à l'origine de cette toxicose au cuivre, avec élévation du cuivre hépatique, diminution de la céruloplasmine plasmatique (même si l'ARN messager de celle-ci est présent en quantité normale) et réduction de l'excrétion biliaire du cuivre comme dans la maladie de Wilson chez l'Homme. La concentration du cuivre hépatique est très élevée à la naissance, diminue dans les semaines suivantes, puis réaugmente ensuite pour atteindre un maximum vers 3 à 4 mois, âge à partir duquel il existe généralement des signes cliniques d'atteinte hépatique.

L'animal présente alors cliniquement un ictère, une anémie et une oligurie conduisant à la mort. L'histologie du foie des rats ictériques met initialement en évidence une nécrose ponctiforme, des hépatocytes avec des noyaux géants et des infiltrats peu abondants de cellules mononucléées. Ensuite la nécrose s'étend, les cellules de Kupffer sont colorées par la rhodanine signant la présence de cuivre, alors que les hépatocytes ne prennent pas cette coloration. On note également chez certains de ces rats des inclusions vacuolaires dans les mitochondries identiques à celles observées chez les humains atteints de maladie de Wilson. Lorsque ces animaux survivent longtemps, le taux de cuivre hépatique diminue un peu, même s'il reste encore élevé et des remaniements hyperplasiques et de cholangiofibrose apparaissent avec une évolution progressive vers un carcinome hépatocellulaire.

Le mécanisme de l'hépatotoxicité du cuivre chez ces rats semble être lié à l'augmentation de la peroxydation lipidique de la membrane des hépatocytes dès les premiers mois de la vie.

Le traitement prophylactique par la D-pénicillamine ou la trientine (triéthylène tétramine hydrochloride) chez des jeunes rats LEC semblent suspendre le développement de cette atteinte hépatique.

Cette pathologie du rat Long-Evans Cinnamon présente, elle aussi, des analogies avec la maladie de Wilson : augmentation de la concentration hépatique du cuivre, diminution des taux

de céruloplasmine sérique et origine génétique de la maladie. Mais on ne retrouve pas d'atteinte du système nerveux central ni de dépôts cornéens de cuivre chez ces rats.

1.3. Chez le mouton.

Historiquement, les premières publications relatant l'association d'une hémolyse mortelle et d'un ictère avec accumulation intra-hépatique de cuivre chez le mouton remontent aux années 1930 (16).

Le mouton présente une susceptibilité particulière pour le métal qui serait en relation avec une difficulté du foie à maintenir des niveaux physiologiques de cuivre (synthèse inadéquate de métallothionéines et/ou difficultés d'excrétion du métal) lors de charges excessives. Cette sensibilité ovine au cuivre est variable selon l'espèce considérée, l'âge ou le poids de l'animal. Plusieurs circonstances peuvent être à l'origine de cette toxicité du cuivre.

L'ingestion accidentelle de sels de cuivre solubles est une des principales causes ; celle-ci peut se produire lors de l'ingestion de fourrage contaminé soit par un sol riche en cuivre, soit par des fongicides à base de cuivre, lors de l'absorption d'une eau traitée contre les algues et les escargots, ou lorsque les moutons mangent une préparation normalement destinée aux bovins. Certaines plantes hépatotoxiques contenant des alcaloïdes de pyrrolizidine comme l'espèce *Heliotropium europaeum*, *Echium* ou *Senecia* augmentent l'affinité et le stockage du cuivre dans le foie ovin. On peut aussi rencontrer des intoxications par le cuivre chez des animaux mangeant des quantités normales de ce métal mais ingérant des sulfates en excès ou trop peu de molybdène. En effet, le molybdène est un antagoniste de l'absorption du cuivre, de plus, les sulfates diminuent l'affinité des plantes pour le molybdène. Ainsi la diminution, voire l'absence de molybdène dans l'alimentation, entraîne une augmentation de l'absorption du cuivre et inversement. Le trèfle *Trifolium subterraneum* est la principale plante captant le cuivre mais peu le molybdène lors de sa croissance, il favorise donc les surcharges en cuivre.

Cliniquement, la toxicité du cuivre chez le mouton peut se manifester de façon aiguë ou chronique.

L'intoxication aiguë se manifeste par des vomissements, une hypersialorrhée et une diarrhée qui peuvent être mortels dans certains cas. Ces symptômes apparaissent lorsque la dose ingérée de cuivre atteint 20 mg/kg de poids corporel.

L'intoxication chronique se développe, quant à elle, insidieusement. Des doses de 1.5 g de cuivre par jour et par mouton pendant 30 jours ont été le plus souvent fatales pour des

moutons de race British (17). Et au dessus de 150 μg de cuivre/g de poids du foie, il existe de gros risques de crise hémolytique. Classiquement, l'intoxication chronique évolue en trois phases : la phase pré-hémolytique, hémolytique et post-hémolytique.

Lors de la phase pré-hémolytique, il n'y a pas de signe clinique franc de la maladie, même si la biologie met déjà en évidence une élévation des transaminases sanguines et une diminution de la clearance des anions organiques. La concentration en cuivre sérique augmente en raison du relargage du métal par les hépatocytes atteints. L'histologie du foie ne montre pas de grosses anomalies à ce stade ; toutefois on trouve des cellules parenchymateuses nécrosées de façon isolée particulièrement dans la région centrolobulaire. Les cellules de Kupffer sont élargies avec de gros granules dans leur cytoplasme résistant à la diastase et généralement PAS-positifs. En microscopie électronique, juste avant la phase hémolytique, on peut voir de larges lysosomes au sein des hépatocytes. Une élévation du cuivre érythrocytaire et plasmatique peut se voir également peu de temps avant cette phase hémolytique.

A la phase hémolytique, l'animal présente cliniquement une asthénie avec faiblesse musculaire, une attitude arquée en raison de douleurs dorsales, une pâleur, une dyspnée, une anorexie associée à une soif intense, des urines de couleur brun sombre en raison de l'hémoglobinurie et un ictère cutanéomuqueux. Cette phase dure de 2 à 6 jours et est très fréquemment mortelle (dans plus de 75 % des cas (17)). La biologie met en évidence, à ce stade, un cuivre sanguin augmenté, une élévation de la méthémoglobine et de la bilirubine non conjuguée et une diminution de l'hémoglobine. Macroscopiquement, le foie présente une coloration jaune orangée et est de consistance molle et friable ; il est également très chargé en cuivre. Histologiquement, il existe des zones de nécrose intra-hépatique avec parfois infiltration centrolobulaire de neutrophiles. Les cellules de Kupffer élargies contiennent un cytoplasme globuleux et granuleux, brun et éosinophile, tout particulièrement en région centrale. En microscopie électronique, seuls quelques petits lysosomes sont visibles, suggérant l'existence d'un trouble de la synthèse de cet élément dans les cellules hépatiques. Les villosités des canalicules biliaires sont fréquemment émoussées ou absentes.

Durant la phase post-hémolytique, on retrouve typiquement chez l'animal des complications rénales. Par ailleurs, les anomalies sont semblables à celles de la phase hémolytique avec histologiquement l'existence d'une fibrose portale.

Le traitement préventif de cette crise hémolytique pour un troupeau ayant ingéré des doses toxiques de cuivre repose sur l'addition dans l'alimentation de molybdène sous la forme de molybdate d'ammonium à la dose de 50 à 500 mg par mouton durant 3 semaines. Cette

Cette thérapeutique permet de réduire l'absorption intestinale du cuivre en formant des complexes avec ce dernier. De même, l'administration intraveineuse ou sous cutanée de thiomolybdate mobilise le cuivre porté par les protéines et les peptides sériques et hépatiques. Un traitement par D-pénicillamine a également été utilisé.

L'observation, chez le mouton, de plantes potentialisant la toxicité du cuivre a conduit certains auteurs à émettre l'hypothèse de l'action simultanée de deux substances hépatotoxiques dans la cirrhose des enfants indiens ou la cirrhose infantile associée au cuivre. Ainsi, Morris et ses collaborateurs (14) ont réalisé, en 1994, une étude dans laquelle ils observaient les effets d'un excès d'apport de cuivre additionné à un alcaloïde de pirrolizidine (la rétroisine). Un lot de 64 rats a été divisé en 4 groupes recevant des régimes différents durant 15 semaines : régime normal (groupe 1), régime avec un excès de cuivre (513 mg/kg) (groupe 2), alimentation supplémentée en rétroisine (à la dose initiale de 25 mg/kg puis réduite après 4 semaines à la dose de 15 mg/kg) (groupe 3) ou régime associant un excès de cuivre comme dans le groupe 2 et une dose de rétroisine identique au groupe 3 (groupe 4). Les résultats furent les suivants : tous les animaux ayant reçu un régime normal (groupe 1) ou une alimentation avec un excès de cuivre seul (groupe 2) survécurent. 12.5 % des rats ayant reçu un régime contenant de la rétroisine (groupe 3) moururent. Enfin, 80% des animaux du groupe 4 alimentés avec un excès de cuivre et de la rétroisine moururent dans un contexte d'accumulation hépatique de cuivre. Histologiquement, le foie de ces animaux présentait des similitudes avec le foie des enfants indiens atteints de cirrhose (hépatocytes ballonnés, coloration à l'orcéine et à la rhodanine et corps de Mallory). Morris et ses collaborateurs, ainsi que Aston (14) en 1994, ont montré que la rétroisine empêche l'excrétion normale du cuivre hépatique chez de jeunes rats avec diminution de la céruloplasmine sérique et des métallothionéines hépatiques, et ceci de façon persistante.

1.4. Chez l'escargot.

Plusieurs études (18) ont utilisé des mollusques gastéropodes terrestres, et en particulier des escargots, comme bio-indicateurs de pollution par les métaux lourds. En effet, ces animaux ont la capacité de concentrer les métaux lourds dans leurs tissus en les incluant dans les lysosomes, et en formant des liaisons avec des protéines de la famille des métallothionéines. L'accumulation différentielle de plusieurs métaux comme le cuivre, le zinc, le plomb et le cadmium a été analysée chez *Helix aspersa*, et on a cherché à corréler les modifications de

ces organismes vivants (croissance, reproduction ...) avec les taux de pollution terrestre ou aérienne.

Annette Gomot a publié, en 1997, un article sur les "*effets des métaux lourds sur le développement des escargots*", l'étude portée essentiellement sur la toxicité du cadmium ; les conséquences de l'exposition à un sol contaminé en métaux lourds ont également été analysées. Il a ainsi été mis en évidence un retard de développement de la coquille et des parties molles des escargots âgés de 2 mois, et élevés sur des sols contaminés en métaux lourds. Il apparaîtrait également que la toxicité des métaux chez ces animaux est supérieure par voie dermique que par voie digestive. Cependant, les conséquences d'une intoxication par le cuivre n'ont pas été recherchées de façon isolée.

Le principal intérêt de telles recherches sur les escargots, outre les conséquences sur l'organisme de l'intoxication par des métaux de transition comme le cuivre, serait l'utilisation future de ces gastéropodes comme bio-indicateurs de pollution.

1.5. Les micro-organismes.

La toxicité du cuivre pour les micro-organismes fait utiliser ce métal comme bactéricide, fongicide ou algicide. On a ainsi longtemps utilisé l'eau de Dalibour, contenant du sulfate de cuivre actif et lui donnant une couleur bleue, pour traiter l'impétigo.

De nombreuses études ont cherché à préciser l'effet du cuivre sur les bactéries, et ont montré que la multiplication microbienne décroît en présence de cuivre et cela comparativement à certains autres matériaux, comme par exemple les matières plastiques. L'emploi de matériaux cuivreux dans les lieux publics, et en particulier dans les hôpitaux et les cliniques, permet de limiter la prolifération bactérienne. Un intérêt tout particulier est porté à cette action du cuivre sur la bactérie *Légionella Pneumophila* responsable de la Légionellose ou maladie du légionnaire.

2. CHEZ L'HOMME.

Les effets toxiques du cuivre dans l'organisme humain sont, comme chez l'animal, de plusieurs origines.

Le cuivre, élément présent et indispensable dans l'organisme peut, lors d'une anomalie génétique de son métabolisme, s'accumuler et avoir alors un effet toxique ; c'est ce que l'on rencontre chez les sujets atteints de la maladie de Wilson.

Par sa présence en excès d'origine exogène, le cuivre entraîne des intoxications qui peuvent être aiguës ou chroniques.

Il faut aussi considérer des pathologies, dans diverses spécialités médicales (neurologie, cancérologie, hépatologie, cardiologie...), où le cuivre entre dans le processus pathogène.

2.1. LA MALADIE DE WILSON : modèle génétique d'accumulation de cuivre dans l'organisme humain.

La maladie de Wilson a été découverte en 1912 par SA Kinnier WILSON. C'est une affection métabolique rare, héréditaire, de transmission récessive autosomique, caractérisée par une accumulation du cuivre dans l'organisme.

Son incidence est de 1/200 000 individus (10). Mais la maladie est plus fréquente dans les populations arabes, juives, asiatiques (surtout chez les Japonais) et indiennes (8).

Le gène défectueux dans cette pathologie (19) est localisé sur le bras long du chromosome 13. Sa mutation serait responsable d'un défaut de synthèse d'une protéine appartenant aux ATPases et indispensable au transport du cuivre dans la bile. En l'absence de ce transporteur, le cuivre s'accumule initialement dans le foie, entraînant une atteinte des hépatocytes et des autres cellules hépatiques. Ensuite, le cuivre en excès est relargué dans la circulation où il s'accumule également dans diverses cellules, ce qui est responsable de troubles oxydatifs et d'un tableau de surcharge en cuivre. Le métabolisme du cuivre est positif avec une accumulation du métal principalement dans le foie et le cerveau.

Cliniquement, la maladie de WILSON se caractérise par une atteinte neurologique à type de rigidité spasmodique avec des tremblements, des troubles psychiques, une cirrhose hépatique avec dégénérescence lenticulaire progressive et des troubles de la pigmentation avec un anneau cornéen (anneau de Kayser-Fleischer) .

Le diagnostic de maladie de Wilson suspecté cliniquement peut être confirmé par l'étude du métabolisme du cuivre (19). Le dosage sanguin de la céruloplasmine, principale protéine transportant le cuivre plasmatique, peut être réalisé et est généralement abaissé chez la plupart des sujets atteints de cette maladie, mais peut toutefois rester à la limite inférieure de la normale durant de nombreuses années. Un taux bas de céruloplasmine peut être rencontré chez

les sujets hétérozygotes pour le gène de la maladie, mais également chez des individus atteints d'autres pathologies comme les insuffisances hépatiques sévères, les syndromes néphrotiques et les entéropathies exsudatives.

La cuprémie, quant à elle, a des valeurs qui peuvent être diminuées, normales voire augmentées (surtout lors d'une anémie hémolytique) car elle est à la fois le reflet de la concentration de cuivre plasmatique lié à la céruloplasmine et de cuivre ionique. Dans la maladie de Wilson, même si le cuivre ionique est augmenté, cela ne compense pas toujours la diminution du cuivre lié à la céruloplasmine.

La cuprurie est augmentée car elle est le reflet du taux de cuivre ionique mais elle peut également s'élever lors des cholestases prolongées, des cirrhoses et des hépatites chroniques actives.

Une biopsie hépatique peut également être réalisée, mais l'histologie peut être normale à la phase initiale de la maladie. Ensuite lors de l'évolution, on retrouve d'abord une stéatose macrovésiculaire et ultérieurement des signes histologiques identiques à ceux d'une hépatite chronique ou d'une cirrhose micro- ou macro-nodulaire. Le taux de cuivre hépatique est constamment augmenté dans la maladie de Wilson, mais n'est également pas pathognomonique de cette pathologie.

Si le diagnostic reste incertain malgré ces explorations, on peut alors avoir recours à l'étude de la cinétique du cuivre radioactif qui va montrer que ce dernier n'est pas incorporé à la céruloplasmine.

Le traitement consiste à tenter de corriger le trouble du métabolisme du cuivre soit par méthode directe en injectant de la céruloplasmine voire des œstrogènes, soit par méthode indirecte en tentant de diminuer l'absorption digestive du cuivre par un régime appauvri en cuivre ou en tentant de mobiliser le cuivre tissulaire par des chélateurs type EDTA ou D-Pénicillamine (effets secondaires fréquents : fièvre, rash cutané, pancytopénie). Le zinc est également utilisé à des doses massives pour bloquer l'absorption intestinale du cuivre. Lors de la survenue d'une insuffisance hépatique ou d'une hypertension portale symptomatique, on peut être amené à réaliser une transplantation hépatique.

Enfin, il est primordial de dépister la maladie de Wilson (examen ophtalmologique, cuprémie, cuprurie et dosage de la céruloplasmine) dans la fratrie de tous les sujets atteints afin de traiter préventivement par des chélateurs du cuivre les sujets homozygotes.

2.2. Intoxications par le cuivre.

Le cuivre est un métal présent dans l'écorce terrestre (concentration moyenne de 5 parties par million) avec des concentrations variables selon les régions. Il est extrait des sols, affiné et utilisé de façon abondante dans l'industrie électrique et la plomberie. Il entre dans la composition de nombreux alliages comme le laiton et le bronze et a une utilisation domestique (Cf. chapitre I).

Les sels de cuivre sont beaucoup employés en agriculture comme fongicides (sulfate de cuivre ou bouillie bordelaise en viticulture), algicides et insecticides, mais aussi comme agents de conservation des graines et reverdissants des légumes en conserve.

Les utilisations pharmaceutiques du cuivre sont constituées essentiellement par les suppléments alimentaires chez l'Homme et l'animal et par ses propriétés d'antiseptique à usage externe (par exemple l'eau de Dalibour). Rappelons aussi que des stérilets en cuivre sont utilisés comme dispositif anticonceptionnel intra-utérin.

On peut parfois voir des intoxications au cuivre à la suite de certaines utilisations du métal décrites précédemment. Différents cas d'intoxications aiguës ou chroniques, rapportés dans la presse médicale, vont maintenant être abordés.

2.2.1. Intoxications aiguës.

2.2.1.1. Intoxications aiguës par voie aérienne.

Des cas d'intoxication par inhalation de fumées de cuivre ont été décrits (20), il s'agit, le plus souvent, d'intoxication professionnelle. Celle-ci provoque un syndrome semblable à la «fièvre des fondeurs» (inhalation d'oxyde de zinc provenant du laiton) lorsque la teneur en cuivre des poussières ou vapeurs de cuivre inhalées est supérieure à 0.1 mg/m^3 (21).

Les symptômes sont initialement constitués par une sensation de goût métallique et une sécheresse buccale associées à une irritation oculaire et des voies aériennes supérieures, puis quelques heures après surviennent : hyperthermie, myalgies, céphalées, asthénie, douleurs thoraciques et gêne respiratoire. Biologiquement, on met en évidence une hyperleucocytose. Toute la symptomatologie régresse spontanément entre 12 et 24 heures.

2.2.1.2. Intoxications aiguës par voie orale.

2.2.1.2.1. Ingestion de sels de cuivre.

Lors de l'ingestion accidentelle ou dans un but d'autolyse de sels de cuivre, il est décrit (20) un syndrome dysentérique associant des douleurs abdominales, des vomissements verdâtres et une diarrhée ; ces pertes digestives entraînent un désordre hydroélectrolytique pouvant aller jusqu'au choc volémique. On note également des céphalées et des vertiges ; si l'intoxication est massive (par exemple supérieure à 100 g de CuSO_4 (22)) une hémolyse, une cytolyse hépatique et une atteinte tubulaire rénale avec oligoanurie et choc pouvant entraîner la mort sont aussi retrouvés. Il faut toutefois préciser que le fort pouvoir émétique du cuivre limite ce type de toxicité par ingestion massive.

Le diagnostic est confirmé par un dosage de la cuprémie qui est nettement supérieur à la normale (0.8 à 1.5 mg/l). La dose létale de sels de cuivre absorbés par voie orale a été déterminée par l'OMS à 200 mg/kg de poids, mais il existe toutefois d'importantes variations individuelles.

Le traitement consiste en un lavage gastrique avec une solution de ferrocyanure de potassium à 1 pour 1000 associé à la correction des désordres hydroélectrolytiques. Si le patient est pris en charge avant la phase anurique, on peut également utiliser un chélateur comme l'EDTA calcique (1 g/j dans 250 ml de soluté isotonique à passer en une heure) ou le BAL[®] (3 à 5 mg/kg en IM toutes les 4 à 6 heures).

Il faut noter que les propriétés émétiques des sels de cuivre les ont fait utiliser dans les années 1960 (14) comme émétisants ; mais une partie du cuivre était absorbée par voie digestive et entraînait une augmentation de la cuprémie, ce qui a rapidement conduit à l'abandon de cette utilisation médicale.

2.2.1.2.2. Absorption de liquides contaminés par le cuivre.

Dans la littérature, on retrouve plusieurs cas d'intoxications aiguës par l'absorption de liquides contaminés par cet ion (14). Une des premières descriptions d'une telle intoxication a été faite par Wyllie en 1957 (14) : il a décrit des symptômes gastro-intestinaux aigus chez des femmes

ayant consommé un cocktail contaminé par du cuivre provenant d'un shaker. Une analyse avait montré une concentration en cuivre de 200 mg/l.

Les teneurs en cuivre contenues dans les boissons ayant entraîné une intoxication aiguë sont très variables :

- 35 à 100 mg/l dans des boissons provenant de distributeurs automatiques (Hopper et Adams en 1958).
- 30 à 44 mg/l dans du thé contaminé (1960 et 1968).
- 120 à 135 mg/l dans des cocktails à base de crème de whisky en 1975.
- 30 mg/l dans du jus d'orange stocké dans un container en laiton. Ce jus de fruit avait été bu par des enfants en 1974.

2.2.2. Intoxications chroniques.

2.2.2.1. Intoxications chroniques par voie aérienne.

La toxicité du cuivre par voie aérienne peut être de plusieurs origines : professionnelle, environnementale ou au contraire individuelle en rapport avec certains comportements comme le tabagisme.

2.2.2.1.1. Professionnelles.

Les fumées de soudure de matériaux en cuivre entraînent une irritation des muqueuses oculaires responsable de conjonctivites et d'un œdème des paupières, et au niveau nasal des rhinites atrophiques avec parfois ulcérations et perforations de la cloison nasale. Une irritation pulmonaire est également retrouvée avec augmentation de la fréquence des néoplasies pulmonaires chez les fondeurs, les mineurs et les raffineurs de cuivre.

Chez les vignerons qui utilisent fréquemment la bouillie bordelaise (sulfate de cuivre), on a décrit plusieurs cas d'atteintes pulmonaires à type de fibrose réticulo-nodulaire pouvant évoluer vers des formes pseudo-tumorales. On a également retrouvé chez ces sujets des atteintes hépatiques comme des granulomatoses, des fibroses, des cirrhoses ou des angiosarcomes. Toutefois, il est difficile d'attribuer de façon certaine ces lésions à l'inhalation de sulfate de cuivre car les vignerons sont aussi exposés à des poussières minérales et à un grand nombre de produits phytosanitaires.

De rares cas d'eczéma de contact ont été décrits (21) chez les sujets exposés de façon chronique au cuivre, de même qu'une coloration verdâtre des cheveux, des dents, des gencives et de la peau.

2.2.2.1.2. Environnementales.

En 1998, Thomas Kennedy et ses collaborateurs (23) ont publié une étude concernant les conséquences de l'inhalation d'un air pollué dans la ville de Provo située dans l'état d'Utah (USA). Dans cette ville au climat sec et située à proximité de la région minière de Salt Lake City, on constate un nombre accru de plaintes respiratoires (asthme, utilisation fréquente de bronchodilatateurs et augmentation des hospitalisations pour gêne respiratoire) en relation avec un air très pollué. L'étude a montré que l'instillation en intra trachéal de cet air pollué chez des rats entraînait une inflammation bronchique dose dépendante. Cette inflammation était caractérisée par la production accrue des interleukines IL8 et IL6 chez le rat et dans les cultures cellulaires humaines. Cette sécrétion de cytokines est précédée par l'activation de la transcription d'un facteur nucléaire NF- κ B qui est, elle même, inhibée par l'administration dans les cultures cellulaires de superoxyde-dismutase, de déferroxamine ou de N-acétylcystéine. Ces mêmes effets biologiques sur les cellules en culture sont produits par l'administration d'une quantité de cuivre Cu^{2+} identique (1.37 0.07 mg/g) à celle trouvée dans l'air pollué de Provo ; ces effets peuvent être inhibés par l'addition dans le milieu de culture de surfactant et de mucus.

Tout ceci tend donc à prouver que le cuivre présent dans l'air inhalé peut être responsable d'une inflammation pulmonaire, et ceci tout particulièrement chez des sujets sensibilisés comme les asthmatiques. La production excessive de mucus bronchique comme dans la bronchite chronique, serait au contraire protectrice contre inflammation provoquée par le métal d'où l'incidence plus élevée des bronchites chroniques dans les régions où l'air est pollué.

2.2.2.1.3. Mécanisme de toxicité du cuivre inhalé.

Dans sa publication, Thomas Kennedy (23) émet l'hypothèse d'une activité oxydative du cuivre à la surface des cellules bronchiques et ceci tout particulièrement lorsque les sujets présentent un terrain asthmatique. Le cuivre a des effets cytotoxiques bien connus au niveau lipidique (LDL), il favorise en effet la peroxydation lipidique par formation de radicaux libres.

2.2.2.1.4. Tabagisme.

Il a également été démontré une accumulation de cuivre chez les grands fumeurs (24). En effet, une cigarette contient en moyenne 0.19 g de cuivre. Toutefois, la relation entre le contenu en cuivre de la cigarette et l'augmentation du cuivre circulant ne serait pas aussi directe car une grande partie du cuivre contenu dans une cigarette est retrouvée dans la cendre (Houot, 1990).

2.2.2.2. Intoxication chronique par voie orale.

Il convient de différencier les cas d'intoxication orale chez l'enfant de ceux survenant chez l'adulte car les mécanismes d'excrétion du cuivre sont encore immatures avant l'âge de un an et le bébé est donc plus vulnérable aux excès de cuivre dans l'organisme.

2.2.2.2.1. Chez l'enfant.

Comme nous l'avons déjà vu dans le chapitre sur les effets utiles du cuivre dans l'organisme, un déficit en cuivre chez le nourrisson ou l'enfant est responsable d'anomalies du développement et de la croissance. Mais, inversement, il faut se poser la question du retentissement d'un excès de cuivre sur le développement physique et intellectuel de l'enfant. Ainsi, dans la littérature médicale mondiale, on retrouve de nombreuses publications sur des cas d'intoxications chroniques par le cuivre chez l'enfant.

Ce sont plus particulièrement des cas de cirrhose qui ont été décrits, d'abord chez les enfants indiens, puis chez des enfants appartenant à d'autres ethnies et vivant dans divers pays.

Le mécanisme de la toxicité hépatique du cuivre chez le jeune enfant sera ensuite abordé.

Enfin, les études cherchant à démontrer l'importance du cuivre dans la pathogenèse de ces cirrhoses infantiles, décrites chez des enfants indiens ou chez des enfants d'autres pays, seront répertoriées.

2.2.2.2.1.1. La cirrhose des enfants indiens.

La cirrhose de l'enfant indien est une pathologie mortelle de l'enfant âgé de quelques mois à 5 ans (25). Elle a fait l'objet de nombreuses publications à la fin des années 1970 car cette maladie représentait la quatrième cause de décès avant l'âge scolaire chez les enfants indiens. Des cas ont été découverts dans toutes les régions de l'Inde et surtout en zone rurale. En 1981,

elle représentait 50% des pathologies hépatiques chroniques de l'enfant, 5% des hospitalisations en pédiatrie et 10% des décès répertoriés à l'hôpital de Pune (26). Aujourd'hui cette cirrhose infantile est devenue rare en Inde.

Cette pathologie se caractérise essentiellement par une insuffisance hépatique en rapport avec une cirrhose du foie (27).

Cliniquement, la maladie se développe d'abord insidieusement (29) avec une distension abdominale progressive, une fièvre, une irritabilité et une perte d'appétit. Le plus souvent, l'ictère apparaît plus tardivement. La plupart des enfants présentent également un retard de croissance apparaissant quelques mois après la naissance. Le foie est typiquement augmenté de volume, ferme avec un bord tranchant.

Progressivement, sur quelques mois, apparaissent une hépatosplénomégalie, une ascite, des œdèmes et un ictère. Certains enfants présentent une vésicule biliaire augmentée de volume et palpable, une cholangite et une cholécystite.

La mort survient le plus souvent suite à une hémorragie, des infections secondaires ou un coma hépatique.

La biologie met en évidence, chez ces enfants, des taux de cuivre hépatique très élevés (30), une cuprémie normale, une concentration en céruloplasmine sanguine normale ou élevée (abaissée dans la maladie de Wilson) et une cuprurie le plus souvent augmentée.

L'histologie du foie (30) permet de confirmer le diagnostic, et la coloration à l'orcéine-rhodanine a permis de simplifier celle-ci (26). On visualise, après coloration, d'importants dépôts brun sombre d'orcéine qui sont spécifiques de la maladie. L'examen microscopique montre une fibrose péricellulaire intralobulaire et une cirrhose micronodulaire avec des hépatocytes ballonnés contenant d'importants corps de Mallory ; des granules remplis de cuivre sont présents dans tout le parenchyme hépatique. Il existe plus tardivement une nécrose hépatocytaire (vue dans 97% des cas) et une régénération insuffisante des cellules hépatiques. On note également, de façon fréquente, une fibrose portale, une inflammation et une rupture membranaire, mais tout ceci n'est pas spécifique de cette pathologie.

Le taux de cuivre hépatique mesuré par spectrométrie par absorption atomique est aussi un élément important pour le diagnostic (26) car il est très élevé dans la cirrhose des enfants indiens comparativement aux autres circonstances et pathologies (Tableau 3). On ne peut

retrouver une concentration en cuivre hépatique aussi élevée que dans le cas de la maladie de Wilson mais alors d'autres éléments aident au diagnostic différentiel.

Tableau 3 : Concentrations hépatiques en cuivre dans la cirrhose des enfants indiens et dans d'autres circonstances ou pathologies (d'après *A. Pandit et S. Bhawe*) (26).

DIVERSES CIRCONSTANCES OU MALADIES.	CONCENTRATIONS HEPATIQUES EN CUIVRE en µg/g de tissu.
Nouveau-né (0 à 1 mois)	274 ± 240.
Nourrisson (6 à 12 mois)	42 ± 24.
Enfant (plus de 1 an)	45 ± 35.
cirrhose des enfants indiens	1678 ± 694.
Atrésie biliaire	286 ± 232.
Hépatite chronique active	166 ± 132.
Maladie de Wilson	837 ± 527.
Autres cirrhoses	221 ± 210.
Autres pathologies hépatiques.	108 ± 170.

L'étiologie de la cirrhose des enfants indiens est restée mal connue, et plusieurs hypothèses ont été émises.

Une hypothèse génétique a initialement été avancée car cette cirrhose était décrite chez des enfants indiens, le plus souvent de sexe masculin, avec, dans environ un quart des cas, une atteinte dans la fratrie et il était souvent retrouvé une consanguinité parentale. Tout ceci avait fait suspecter la possibilité d'une susceptibilité génétique.

Mais dès le début des années 1980, l'hypothèse d'une origine liée aux habitudes alimentaires a été étudiée. En 1983, Tanner MS. et ses collaborateurs ont publié une étude dans le périodique «*Lancet*» (25) sur «l'introduction précoce du lait de vache contaminé par le cuivre comme cause possible de la cirrhose des enfants indiens».

Dans cette étude, plusieurs éléments ont été analysés : les habitudes alimentaires des enfants atteints de cirrhose hépatique et la composition des récipients contenant le lait donné aux enfants.

Pour chaque item, une comparaison de ces enfants malades a été faite avec des enfants sains et des enfants atteints d'une autre maladie hépatique.

De même, la concentration en cuivre du lait bu par les enfants malades a été mesurée expérimentalement.

Ainsi, les auteurs ont abouti aux conclusions suivantes : parmi les 107 familles d'enfants indiens atteints de cirrhose, on a observé 97% de familles utilisant des ustensiles en cuivre ou en laiton (composé de 70% de cuivre et 30% de zinc) pour stocker l'eau, 90% employant des récipients en laiton pour la conservation du lait et 67% des familles faisant bouillir le lait dans des pots en laiton. Ces données n'étaient pas significativement différentes de celles recueillies dans les familles d'enfants sains vivants dans les villages voisins.

Cependant, les habitudes alimentaires des enfants souffrant de cirrhose étaient différentes de celles de sujets sains ; en effet, aucun enfant atteint par cette maladie n'avait une alimentation maternelle exclusive alors qu'environ 25% des enfants sains bénéficiaient d'un allaitement maternel.

De plus, l'âge d'introduction du lait animal était plus précoce pour les enfants malades (57% des enfants étaient alimentés par du lait animal avant l'âge de 3 mois) ; et l'âge d'introduction du lait non maternel était bien corrélé à l'âge du début de la cirrhose.

Enfin, dans les quelques familles de sujets sains aux mêmes habitudes alimentaires que les familles des enfants malades, le laiton et le cuivre n'étaient pas utilisés pour préparer ou conserver le lait.

Du point de vue expérimental, il a également été constaté que le lait capte plus facilement le cuivre que l'eau. En effet, le cuivre se lie à la caséine, important constituant du lait ; ensuite dans un milieu acide comme le liquide gastrique, la caséine libère le cuivre qui est alors facilement absorbable. Lorsque l'on stocke ou que l'on fait bouillir du lait dans un récipient en laiton, on multiplie la concentration en cuivre par 60 ; alors que de l'eau contenue ou bouillie dans de mêmes récipients a une concentration en cuivre multipliée par 6 (Tableau 4).

Les concentrations en cuivre du lait obtenues expérimentalement et par dosage dans les familles d'enfants malades étaient 6 à 20 fois plus élevées que celles obtenues par le dosage de lait maternel. Ainsi, le lait maternel apporte en moyenne 0,9 μmol de cuivre par kilogramme et par jour (60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$), alors que l'apport en cuivre du lait animal peut s'élever à 14,6 μmol par kilogramme et par jour (930 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$).

Tableau 4 : Concentrations en cuivre dans le lait et l'eau portés à ébullition et stockés dans différents matériaux durant 6 heures (d'après *Pandit A. et Bhave S.*) (26).

COMPOSITION DES USTENSILES.	CONCENTRATION EN CUIVRE DU LAIT DE VACHE en $\mu\text{mol/l}$.	CONCENTRATION EN CUIVRE DE L'EAU en $\mu\text{mol/l}$.
Verre (matériel de laboratoire).	1.8 ¹ .	0.9.
Laiton recouvert de fer.	3.0.	1.2.
Laiton.	98.4.	5.1.
Cuivre.	98.8.	5.4.
Aluminium.	2.0.	1.1.

Par ailleurs, de mêmes différences de teneur en cuivre étaient capables d'induire expérimentalement une toxicose au cuivre chez l'agneau, où la mort était causée par une anémie hémolytique due à un relargage brutal de cuivre dans la circulation sanguine. De plus, suite à des campagnes de recommandations pour la préparation des biberons, les instruments de cuisine en cuivre ont été progressivement remplacés par d'autres matériaux et l'incidence de la cirrhose infantile due au lait contaminé a régulièrement diminué ces vingt dernières années. Il a donc été admis que l'introduction, avant l'âge de 3 mois, de lait animal contaminé par le cuivre est un facteur de risque de la cirrhose de l'enfant indien..

On a également cherché à savoir si les enfants indiens atteints de cirrhose étaient porteurs de plus de pathologies virales à tropisme hépatique que les enfants sains. Une étude a montré qu'il n'existe pas de différence significative entre ces deux populations pour des virus tels que celui de l'hépatite A, de l'hépatite B, le cytomégalovirus ou le virus Epstein Barr.

De même, les anomalies immunologiques (26) souvent décrites chez ces enfants indiens cirrhotiques comme la présence d'autoanticorps, de complexes immuns circulants ou des concentrations basses en complément C4, ne sont pas spécifiques de cette maladie et existent dans d'autres pathologies hépatiques chroniques.

¹ : concentration en cuivre obtenue avec du lait maternel.

D'autres agents toxiques tels que le cadmium, l'arsenic, les alcaloïdes de pyrrolizidine ou les aflatoxines ont été suspectés, mais jamais une présence excessive de l'un de ces éléments n'a pu être confirmée chez ces enfants.

Des études plus récentes sur les marqueurs de la fibrinogenèse n'ont pas permis d'impliquer des anomalies du métabolisme du collagène comme facteur étiologique de cette cirrhose. De même, les suspicions de métabolisme anormal de la métallothionéine chez ces enfants n'ont pas été confirmées.

Sur le plan étiologique, il semble donc que le seul excès de cuivre contenu dans le lait animal donné aux bébés avant l'âge de trois mois soit capable d'induire une cirrhose infantile. Il persiste toutefois l'éventualité d'une susceptibilité génétique. Mais après les campagnes de prévention de la cirrhose des enfants indiens basées sur les recommandations pour la préparation des biberons, le nombre de cas de cette pathologie a considérablement diminué.

Le principal diagnostic différentiel de cette pathologie est la maladie de Wilson qui est également une affection caractérisée par une accumulation excessive de cuivre dans le foie. Mais cette dernière consiste en une anomalie d'origine génétique de l'excrétion du cuivre avec une concentration en céruloplasmine sanguine toujours inférieure à 200 mg/l alors que cette même céruloplasmine est présente à des taux normaux ou élevés dans la cirrhose des enfants indiens.

De plus, la cirrhose des enfants indiens apparaît plus précocement que la maladie de Wilson et est presque toujours mortelle dès les premières années de vie.

Le tableau clinique de la cirrhose des enfants indiens peut aussi faire évoquer une hépatite virale, une maladie veino-occlusive ou une cirrhose cryptogénétique. C'est alors le bilan biologique ou l'histologie qui permet de confirmer le diagnostic.

Un traitement par D-pénicillamine est efficace lorsqu'il est administré très précocement avant le stade ictérique. Grâce à cette thérapeutique, il est obtenu (26) une rémission chez 65 % des enfants avec une récupération clinique, des concentrations en cuivre hépatique normales et une disparition remarquable des signes histologiques de cirrhose après deux ans de traitement. La prise de D-pénicillamine doit toutefois être poursuivie durant au moins quatre ans. Une étude (26) a suivi, durant environ 10 ans, 29 patients traités : aucune symptomatologie n'est réapparue malgré l'arrêt du traitement.

Une importante campagne de recommandations pour la préparation des biberons a également permis de réduire considérablement l'incidence de cette cirrhose des enfants indiens.

L'absence de récurrence après l'arrêt du traitement par D-pénicillamine et la nette diminution du nombre de cas après le changement des habitudes alimentaires sont donc bien en faveur d'une cirrhose induite par l'excès de cuivre absorbé par des enfants en bas âge (particulièrement avant l'âge de 3 mois).

2.2.2.2.1.2. Cirrhose infantile associée au cuivre.

Des cas de cirrhoses infantiles identiques à ceux observés chez les enfants indiens ont été décrits de façon sporadique dans de nombreux autres pays et dans d'autres ethnies. Ainsi, en Allemagne, au Tyrol, au Royaume Uni, en Irlande, aux Etats-Unis d'Amérique, au Mexique, en Italie, au Koweït, à Singapour et en Australie, une pathologie semblable à la cirrhose des enfants indiens a été mise en évidence et a été nommée « cirrhose infantile associée au cuivre » ou « toxicose idiopathique au cuivre » (31).

La description clinique et histopathologique de cette cirrhose infantile est la même que celle décrite chez l'enfant indien. Elle présente également un début insidieux puis une progression rapide de la maladie avec décès de l'enfant en 2 à 11 mois. L'âge de survenue se situe généralement avant 2 ans, plus rarement avant 5 ans et exceptionnellement jusqu'à 10 ans (31). Le diagnostic est donc retenu sur des critères histologiques et sur des concentrations en cuivre hépatique supérieures à 400 µg/g de tissu hépatique (soit 6.3 µmol de cuivre/g de tissu hépatique). Quant à l'efficacité d'un traitement par la D-pénicillamine, elle est difficile à établir en raison des rares cas répertoriés (26) et du fait que le diagnostic a souvent été posé de façon trop tardive. Les principales complications sont les conséquences d'une défaillance hépatique ou d'une hypertension portale : troubles de la coagulation, encéphalopathie, hémorragies digestives ou infections systémiques, mais aussi insuffisance rénale.

Le diagnostic différentiel est également le même que celui de la cirrhose des enfants indiens.

Dès le début des années 70, des cas de cirrhoses infantiles associées au cuivre ont été rapportés (Tableau 5). Ainsi en 1973, J. Walker-Smith et J. Blomfield (32) ont publié un des premiers articles posant la question : « Maladie de Wilson ou intoxication chronique au cuivre ? ». Dans cette publication, ils rapportèrent le cas d'un enfant australien âgé de quatorze mois qui présentait un ballonnement abdominal apparu progressivement sur trois semaines et pour lequel la laparotomie exploratrice avait montré une importante ascite associée à un petit foie cirrhotique. La symptomatologie clinique, le bilan biologique et la biopsie hépatique faisaient

évoquer une maladie de Wilson mais la précocité de l'âge de survenue et la sévérité de l'atteinte étaient inhabituelles. C'est ainsi qu'une intoxication chronique par le cuivre fut suspectée. Une enquête permis de constater que cet enfant était nourri au du lait de vache dilué avec de l'eau et des légumes. Des dosages du cuivre furent réalisés dans l'eau de boisson donnée à cet enfant. On constata que la maison était équipée d'un réseau de tuyauteries en cuivre et que les concentrations en cuivre de cette eau étaient très élevées (concentrations pouvant atteindre 9,7 mg/l à certains moments de la journée) . De plus, les analyses faites chez les parents de cet enfant ne mirent pas en évidence de caractères hétérozygotes pour la maladie de Wilson. Malgré un traitement par D-Pénicillamine, l'enfant mourut six semaines après son admission à l'hôpital. Une autopsie fut pratiquée et montra des taux de cuivre hépatique plus élevés que ceux d'autres enfants atteints de maladie de Wilson alors que les taux de cuivre cérébral tendaient à être plus bas que ceux dosés chez des patients atteints de maladie de Wilson. Le diagnostic le plus probable retenu chez ce petit enfant fut donc celui d'une cirrhose infantile associée au cuivre.

Des cas semblables de cirrhoses associées au cuivre ont été suspectés dans de nombreux pays. Les circonstances d'apparition de cette pathologie sont moins bien définies que pour la cirrhose des enfants indiens. En effet, il a clairement été établi que le lait capte très facilement le cuivre et peut induire des cirrhoses en particulier chez le bébé indien. Mais, dans ces atteintes hépatiques décrites chez les enfants d'autres pays, les taux de cuivre alimentaire sont plus disparates et proviennent de diverses sources, en particulier de l'eau donnée à ces enfants (Tableau 5).

Tableau 5 : Cas publiés de cirrhose infantile associée au cuivre et concentrations en cuivre de l'eau servant à la préparation des biberons.

Auteurs.	Nationalité et origine.	Sexe.	Régime alimentaire.	Age de début de la maladie	Age du décès	Concentration hépatique en cuivre en µg/g de tissu.	Teneur en cuivre de l'eau en mg/l.	Concentration sérique en céruloplasmine	Autres cas de cirrhose dans la fratrie.
Lim C.T. et Choo K.E. (1979).	Malaisie.	M		2 ans.	ND ¹	1200.	0.05.	Elevée.	Oui. 3 Sœurs aînées.
Walker-Smith JA. (1973).	Australie.	M.	Allaitement artificiel.	14 mois.	16 mois.	3360.	0.3 à 6.8.	Abaisée.	Non.
Muller-Hocker J. (1987).	Allemagne.	F.	Allaitement artificiel.	7 mois.	10 mois.	1485.	0.4 à 5.5.	Elevée.	Non. Enfant unique.
Eife R. (1988).	Allemagne.	F.	Allaitement artificiel.	9 mois.	13 mois.	2154.	2.2 à 3.4.	Elevée.	Oui. Cas suivant et 1 frère aîné sain.
Eife R. (1988).	Allemagne.	M.	Allaitement artificiel.	5 mois.	ND ¹ .	2800.	2.2 à 3.4.	Elevée.	Oui. Cas précédent et 1 frère aîné sain.
Adamson M.	USA.	M ² .	Jamais nourri au sein.	2 ans.	32 mois.	1500.	1.13.	Elevée.	
Ernst K. (1994).	Allemagne.	M.	Allaitement artificiel.	15 mois.	15 mois et 10 jours.			Non précisée.	Fratrie saine et nourrie au sein.
Ernst K. (1994).	Allemagne.	F.	Allaitement artificiel.	17 mois.	ND ² .		Très riche en cuivre.	Non précisée.	Fratrie saine.

¹ : Non Décédé.

² : Parents consanguins.

On a donc cherché à connaître les conséquences d'une exposition à de fortes concentrations en cuivre contenues dans l'eau de boisson chez les jeunes enfants, et la capacité de cet excès de cuivre dans l'eau à induire des cirrhoses de l'enfance.

Ainsi, en octobre 1994, Scheinberg H. et Sternlieb I. (27) ont publié le résultat d'une étude dans le journal «*The Lancet*». Dans cette étude, les auteurs cherchaient à savoir si la cirrhose infantile pouvait être due au seul fait de boire une eau trop chargée en cuivre.

Trois villes du Massachusetts ont été étudiées car elles contenaient de fortes concentrations en cuivre dans l'eau destinée à la boisson des enfants (entre 8,5 et 8,8 mg/l). Les statistiques réalisées ont permis de suivre sur une période de 23 ans (soit 64124 années-enfants) des enfants âgés de moins de 6 ans. Ces recherches n'ont pas permis de mettre en évidence des décès d'enfants causés par une pathologie hépatique dans ces trois villes.

D'autre part, Scheinberg H. et Sternlieb I. (27, 28) ont rapporté le cas de sept enfants âgés de 2 ans au plus, atteints d'une cirrhose semblable à celle des enfants indiens. Mais ces enfants n'avaient pas été exposés par leur boisson à de fortes teneurs en cuivre. Aussi, l'hypothèse d'une susceptibilité génétique de certains enfants au cuivre absorbé par voie orale a été émise par ces deux auteurs. Ces derniers arrivent donc dans leur publication à la conclusion que le seul excès de cuivre contenu dans l'eau de boisson n'induit pas de cirrhose infantile.

Toutefois, en novembre 1994, et ceci toujours dans le journal «*The Lancet*» (33), Karl Ernst (pédiatre à l'hôpital pour enfants d'Osnabrück en Allemagne) répond aux auteurs précédents en rapportant deux cas d'enfants âgés de moins de deux ans ayant présenté une cirrhose dans les années 1980. Cette cirrhose décrite chez ces deux petits enfants allemands avait les mêmes caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques que la cirrhose des enfants indiens. Et lors de la recherche de l'étiologie de cette affection, des valeurs de la cuprémie très élevées furent retrouvées chez ces deux enfants alimentés au biberon. Une enquête a permis de constater d'une part que l'eau servant à la préparation de leurs biberons contenait de fortes concentrations en cuivre. D'autre part, les frères et sœurs aînés de ces deux enfants ne présentaient aucune pathologie hépatique mais ceux-ci avaient été nourris au sein. Ces résultats étaient donc en faveur de l'induction possible d'une cirrhose infantile par l'excès de cuivre apporté dans l'eau servant à la préparation des biberons des jeunes enfants (moins de deux ans).

De même, Eife R. et ses collaborateurs (33) ont publié en 1991 une étude portant sur vingt-deux enfants atteints de cirrhose. Ces enfants avaient tous bénéficié d'un allaitement artificiel

de façon précoce. Les biberons étaient préparés avec une eau acide dont la concentration en cuivre variait de 0.4 à 15.5 mg/l selon les cas. La plupart des fratries plus âgées de ces enfants étaient saines et avaient été nourries au sein ou bien étaient nées avant l'installation des tuyauteries en cuivre dans les habitations. Cette publication est donc elle aussi en faveur d'une cirrhose pouvant être induite par l'excès de cuivre contenu dans l'eau servant à la préparation des biberons.

En 1996, toujours dans «*The Lancet*», puis en 1998 dans «*The American Journal of clinical Nutrition*», T. Müller et ses collaborateurs (31, 34) ont publié deux articles. Ces deux publications avaient pour but de préciser les facteurs étiologiques de cette cirrhose afin d'en faire le diagnostic plus précocement. En 1996, ils parlent de «*désordre écogénétique*» à propos de la cirrhose endémique survenue chez les enfants du Tyrol entre 1900 et 1974. L'étude rétrospective réalisée par ces auteurs prenait en compte des données cliniques et génétiques recueillies grâce à la consultation des dossiers médicaux, des rapports d'autopsie et de tests expérimentaux. Elle permit d'aboutir à la conclusion suivante : «*la cirrhose infantile endémique des enfants du Tyrol et par analogie la cirrhose infantile dite idiopathique décrite dans plusieurs pays est un désordre écogénétique*». Cette pathologie ferait donc intervenir, lors de son développement, des facteurs génétiques et environnementaux étroitement liés. En 1998, ces mêmes chercheurs (31) aboutissent à des conclusions identiques après avoir analysé un grand nombre de cas de cirrhose infantile rapportés dans la presse médicale. Ces auteurs précisent également que même si cette pathologie est rare, elle doit être évoquée dans le diagnostic différentiel de toute pathologie hépatique inexplicée chez l'enfant. La reconnaissance précoce de cette cirrhose pourrait, en effet, permettre d'entreprendre un traitement efficace.

2.2.2.2.1.3. Mécanismes de l'hépatotoxicité du cuivre.

C'est chez l'animal, et tout particulièrement chez le rat, que les mécanismes de l'hépatotoxicité du cuivre ont été étudiés (35).

Une surcharge en cuivre, au niveau hépatique, entraîne des dommages oxydatifs des membranes cellulaires et des macromolécules. Les ions cuivre, grâce à leurs propriétés oxydoréductrices, conduisent à la formation de radicaux libres. Ces radicaux libres augmentent la peroxydation lipidique au niveau des membranes mitochondriales et lysosomiales ; ceci mène

à l'altération des fonctions de la mitochondrie et du lysosome de l'hépatocyte, entraînant des dommages cellulaires. Une altération de l'ADN a également été mise en évidence in vitro.

2.2.2.2.2. Chez l'Adulte.

2.2.2.2.2.1. Deux cas d'ingestion de pièces de monnaie.

Un cas d'intoxication chronique par le cuivre a été décrit en 1994 par N. Hasan et ses collaborateurs (36) chez un sujet ayant absorbé des pièces de monnaie.

Un homme de 46 ans avait été hospitalisé au Newham General Hospital de Londres dans un contexte de vomissements massifs et de distension abdominale.

Cliniquement, ce patient porteur d'une débilité, niait toute douleur abdominale, présentait un état cachectique avec une pâleur, un abdomen distendu avec une matité sus pubienne et de bonnes constantes hémodynamiques.

A l'interrogatoire, il avoua avaler de nombreuses pièces de monnaie depuis plusieurs années.

Une laparotomie exploratrice fut réalisée devant ce tableau et mit en évidence une ascite d'environ 6 litres, un estomac distendu contenant 700 pièces de monnaies et un foie d'aspect nodulaire et de consistance ferme.

Les pièces de monnaies étaient essentiellement des pièces de 1 penny et de 2 pence, mais également en plus petite quantité : 5, 10 et 20 pence. Et en Angleterre, le cuivre est le principal composant des pièces de monnaie avec 97% de cuivre, 2,5% de zinc et 0,5% d'étain pour les pièces de 1 penny et 2 pence fabriquées avant 1992 (après 1992, elles sont constituées de cuivre recouvert d'une couche d'acier). Pour les pièces de 5, 10 et 20 pences, la composition est de 75% de cuivre et de 25% de nickel.

Le patient mourut en post-opératoire et une autopsie fut réalisée ; celle-ci révéla une ascite dans le péritoine sans signe de péritonite, un estomac contenant du sang altéré et un petit ulcère de la petite courbure, et un foie d'aspect nodulaire et ferme avec une fibrose extensive à la coupe. L'histologie du foie révéla, quant à elle, d'importants dépôts de cuivre dans tout le parenchyme hépatique associé à un état inflammatoire (la recherche d'antigènes de l'hépatite B resta négative).

Un cas semblable d'intoxication au cuivre par des pièces de monnaie avait été décrit par Yelin et ses collaborateurs chez une femme vivant dans le New Jersey qui avait avalé 275 pièces de monnaie en cuivre.

2.2.2.2.2. Un cas de cirrhose hépatique due au cuivre, survenue après automédication.

En 1993, dans le « *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* » John W. O'Donohue et ses collaborateurs (37) ont présenté le cas d'un homme de 26 ans hospitalisé à l'hôpital de Coleraine en Irlande du Nord. Cet homme, au moment de son hospitalisation, présentait un amaigrissement important, un ictère, un ballonnement abdominal et était asthénique.

L'examen clinique révéla une ascite, une hépatosplénomégalie et des anneaux de Kaiser-Fleisher.

Le bilan biologique mis en évidence une bilirubinémie à 28 mmol/l, une albuminémie à 24 g/dl, des phosphatases alcalines à 257 UI/l (valeur normale inférieure à 90 UI/l), des transaminases multipliées par dix, des γ -GT multipliées par 7 et un taux de Prothrombine à 23 secondes (contrôle à 14 secondes). La cuprémie était à la limite supérieure de la normale, la concentration de céruloplasmine sérique était normale, les sérologies pour l'hépatite A et l'hépatite B ainsi que la recherche auto-anticorps étaient négatives. L'excrétion urinaire du cuivre sur 24 heures était de 204 μ mol pour une normale inférieure à 1.2 μ mol/24h.

L'échographie abdominale montra une hépatosplénomégalie.

L'interrogatoire du patient permis d'apprendre l'histoire de la maladie. En effet, trois ans auparavant, le patient avait présenté une toux qu'il avait attribuée à un déficit en oligo-éléments après avoir lu des magazines de santé. Il s'était alors procuré des comprimés de zinc qu'il prit durant trois mois. Devant l'inefficacité de cette automédication, il décida de suivre un traitement à base de comprimés de cuivre à la dose de 30mg/j durant 2 ans (la dose maximale recommandée étant de 3 mg/j), puis augmenta ensuite la posologie à 60 mg/j devant l'apparition d'une asthénie et ceci environ un an avant d'être hospitalisé.

Devant ce tableau d'intoxication chronique au cuivre, un traitement par D-Pénicillamine fut commencé et permit d'augmenter l'excrétion urinaire du cuivre, mais après trois jours, le patient présenta une anémie hémolytique qui imposa l'arrêt du traitement. En raison de la survenue d'une encéphalopathie et de l'aggravation de la cirrhose, il fut transféré au King's College Hospital de Londres. Il développa alors une infection pulmonaire et une insuffisance rénale aiguë. Une transplantation hépatique fut réalisée et celle-ci permit une amélioration rapide du patient.

L'examen histologique du foie du patient montra un aspect évocateur de cirrhose des enfants indiens ou de maladie de Wilson et ceci sans distinction possible.

Le diagnostic pouvait donc être une maladie de Wilson fulminante, mais les analyses effectuées chez les parents et les sœurs de ce patient ne révélèrent aucune anomalie évocatrice de maladie de Wilson. La survenue de cette cirrhose dans ce contexte de surcharge d'absorption de cuivre et en l'absence d'autre facteur étiologique retrouvé, a donc fait retenir le diagnostic d'intoxication chronique au cuivre. C'est le premier cas rapporté de cirrhose et d'insuffisance hépatique décrit en relation avec la prise orale excessive de cuivre.

2.2.2.2.3. Un cas familial de symptômes gastro-intestinaux induits par l'excès de cuivre contenu dans l'eau de boisson.

En 1984, C. Kenneth et ses collaborateurs (38) ont publié un article dans le périodique « *Pediatrics* ». Ce document rapportait le cas d'une famille du Vermont dont trois des quatre membres ont présenté des épisodes récidivants de symptômes gastro-intestinaux à type de vomissements et de douleurs abdominales. Ces troubles survenaient cinq à vingt minutes après avoir bu de l'eau provenant du robinet de leur cuisine. Le père de famille et ses deux filles âgées de 5 et 7 ans présentaient ainsi, une à trois fois par semaine, ces signes digestifs survenant essentiellement le matin après le petit déjeuner. Ils avaient également constaté une coloration bleutée de cette eau. Il faut noter que l'habitation de cette famille était située à l'extrémité d'un réseau de canalisations en cuivre et était donc la dernière maison alimentée par ce réseau.

Une enquête a alors été menée dans cette famille (A) ainsi que dans deux autres familles composées d'individus avec la même répartition d'âge et vivant dans le même village (une de celles-ci (B) était logée dans une maison située dans la même rue mais plus en amont sur le réseau de distribution d'eau et la troisième famille (C), amie de la première, vivait dans le village mais possédait une maison dont le réseau d'alimentation en eau n'était pas composé de cuivre). Des dosages du cuivre dans l'eau furent réalisés et étaient significativement plus élevés au domicile de la famille A et ceci tout particulièrement le matin lorsque l'eau avait stagné dans les canalisations en cuivre (7.8 mg/l). De plus, l'étude de la qualité de l'eau desservant cette maison montra d'une part un pH à 5.8 et un index de saturation en carbonate de calcium à -3.59 (index de Langelier). Il est établi que plus cet index est négatif, plus l'eau est agressive et est capable de dissoudre les métaux lourds. D'autre part, la teneur en cuivre dans les cheveux des membres de cette même famille était augmentée de façon significative comparativement aux valeurs dosées dans les autres familles.

Enfin, tous ces symptômes gastro-intestinaux cessèrent lorsque chacun des membres arrêta de consommer l'eau provenant du robinet.

C'est donc la combinaison de deux facteurs (eau agressive et situation de l'habitation en fin de parcours d'un réseau en cuivre) qui expliquent la concentration en cuivre anormalement élevée de cette eau destinée à la boisson. Les concentrations des autres oligo-éléments contenus dans cette eau n'étant pas anormalement élevées, et les symptômes cédant lors de l'arrêt d'absorption d'eau, on a donc pu conclure à la toxicité gastro-intestinale d'un excès de cuivre contenu dans l'eau de boisson.

Des symptômes gastro-intestinaux en rapport avec un excès de cuivre contenu dans l'eau de boisson ont déjà été décrits mais ceux-ci étaient liés à des intoxications aiguës (Cf. chapitre sur les intoxications aiguës par le cuivre absorbé). Dans cet article rédigé par C. Kenneth et ses collaborateurs (38), nous sommes en présence d'un cas familial d'intoxication récidivante plutôt que chronique à proprement parler.

2.2.2.2.4. Désordres gastro-intestinaux induits par des canalisations en cuivre.

En 1998, dans le « *Wisconsin Medical Journal* » Linda Knobeloch et ses collaborateurs (39) ont publié un article qui pose la question d'une relation possible entre des canalisations en cuivre nouvellement installées et l'apparition de symptômes gastro-intestinaux.

Le point de départ de cette étude est basé sur un cas clinique. En effet, une femme de 55 ans a présenté 2 mois après un déménagement des troubles associant une diarrhée, des nausées, des douleurs abdominales et une perte de poids. L'histoire de la maladie indique que ces symptômes ont débuté avec le changement d'habitation. L'examen clinique met en évidence une pâleur, une asthénie et un amaigrissement. Le bilan biologique est normal (NFS et VS) et les explorations fonctionnelles (sigmoïdoscopie et lavement baryté) ne révèlent pas d'anomalie. L'examen parasitologique, la recherche de *Clostridium difficile* et de sang dans les selles sont négatifs. La patiente signale toutefois une coloration bleutée de l'eau du robinet, ce qui conduit à doser le cuivre dans cette eau (204 µg/dl, pour une valeur normale située entre 70 et 155 µg/dl). Après plus de 6 heures de stagnation dans les canalisations, le taux de cuivre mesurait dans cette même eau atteint 2.6 mg/l. La patiente a alors consommé de l'eau embouteillée et les symptômes ont régressé en une semaine.

Suite à ce cas, une étude épidémiologique concernant la teneur en cuivre de l'eau de distribution communale a été entreprise. Des taux de cuivre supérieurs à 1.3 mg/l furent

découverts dans 48 habitations (sur 85 étudiées). A l'aide d'un questionnaire et d'une analyse statistique des réponses, les auteurs établirent que les sujets utilisant une eau riche en cuivre présentaient plus de plaintes gastro-intestinales (diarrhées, crampes abdominales et/ou nausées) et de céphalées que les individus ne consommant pas cette eau. Les résultats obtenus étaient indépendants de l'âge des individus. Ces symptômes étaient plus fréquents chez les sujets consommant la première eau tirée le matin et dont les canalisations en cuivre avaient été récemment installées.

Une seconde investigation fut réalisée dans la même région durant l'été 1996, elle incluait 24 familles résidant temporairement dans un village de mobile home. Des teneurs en cuivre élevées furent trouvées dans l'eau d'alimentation du village de mobile home et 7 familles (12 enfants et 10 adultes) sur 13 ayant répondu au questionnaire rapportèrent des plaintes inhabituelles à type de douleurs gastriques, de crampes épigastriques, de nausées, d'éructions, de ballonnements et de diarrhée. Ces symptômes étaient plus fréquents chez les enfants que chez les adultes.

2.3. Effets toxiques du cuivre en pathologie humaine.

2.3.1. Cuivre et Cancérologie.

Le rôle du cuivre dans la cancérogenèse a souvent été évoqué. Plusieurs études ont montré que des patients porteurs d'une pathologie néoplasique présentaient une augmentation de la concentration en cuivre sérique. Mais il n'a pas été clairement défini si cette élévation du taux de cuivre sanguin était la cause ou la conséquence du développement tumoral. Linder (12) a montré, en 1988, que cette augmentation du cuivre chez les sujets porteurs de cancer était en rapport avec une diminution du turnover du cuivre corporel. Par ailleurs, cette élévation du cuivre sérique est suivie d'une production de radicaux libres pouvant favoriser la prolifération tumorale (10).

Toutefois, cette élévation de la cuprémie n'est pas retrouvée dans toutes les études réalisées (12) et cela semble varier selon le type de cancer et le stade de la maladie cancéreuse.

Ainsi, Houot (10) cite plusieurs types de tumeurs malignes pour lesquelles différentes études ont montré un taux de cuivre sérique élevé : lymphomes malins, cancers pulmonaires, cancers du sein, cancers épidermoïdes de la tête et du cou, hépatomes et carcinomes colorectaux. De même, il a été constaté une diminution du cuivre plasmatique lors de la bonne réponse à un

traitement et au contraire une élévation de la cuprémie ainsi que de la céruloplasmine sanguine lors de récurrences locales de néoplasie ou lors de métastases.

Mais dans une étude plus récente publiée en 1997, F. Martin-Lagos et ses collaborateurs (12) n'ont pas obtenu de tels résultats. En effet, leur travail portait sur vingt patients atteints de cancers, la cuprémie a été dosée chez tous ces sujets et comparée aux valeurs obtenues chez quatre-vingt-quatre sujets sains appartenant au groupe contrôle. Le taux moyen de cuivre sérique trouvé chez les sujets porteurs d'une néoplasie était de 1.03 ± 0.33 mg/l contre 1.10 ± 0.32 mg/l chez les sujets considérés comme sains ; ces résultats n'étaient pas statistiquement différents. Aucune différence de taux de cuprémie moyenne n'a été mise en évidence lors de l'analyse faite en fonction du sexe, de l'âge ou en fonction du type de tumeur. Pourtant F. Martin-Lagos et ses collaborateurs rapportent de nombreuses études où des taux significativement différents ont été obtenus. Dans la plupart de ces travaux, des valeurs de cuivre sérique ou plasmatique significativement augmentées comparativement à celles obtenues chez des sujets sains ont été retrouvées. Ainsi, lors d'études portant sur des sujets atteints de cancers du sein, de cancers colorectaux, de cancers gastrique, de tumeurs cérébrales de type métastatique et de cancers gynécologiques, les investigateurs ont montré des valeurs de cuivre sérique ou plasmatique élevées comparativement à celles des sujets sains. Toutefois, d'autres études n'ont pas mis en évidence une telle augmentation du cuivre sanguin dans des tumeurs comme les cancers du larynx, les tumeurs cérébrales de type méningiome et glioblastome, les tumeurs cervicales, les tumeurs du sein et les cancers du tractus digestif.

Il est également important pour faire de telles constatations de tenir compte du stade de la maladie cancéreuse, et on constate alors de façon plus unanime une augmentation de la cuprémie (12) dans les stades III et IV des pathologies tumorales, stades évolués et métastatiques.

Il paraît donc très vraisemblable que l'augmentation de la cuprémie soit réelle dans les pathologies cancéreuses évoluées, même s'il reste à déterminer précisément si celle-ci est une cause ou une conséquence de la maladie. L'absence de différence obtenue dans l'étude de Martin-Lagos peut provenir du petit échantillon de patients considérés, de l'absence d'étude selon le type de tumeurs ou le stade de la maladie.

2.3.2. Cuivre et Cardiologie.

2.3.2.1. Cuivre et Pression artérielle.

Dés 1974, l'OMS considère que la surcharge en cuivre est un facteur étiologique de maladies cardio-vasculaires et d'hypertension artérielle et ceci tout particulièrement si cette surcharge s'accompagne d'un déficit en zinc.

Il est également été constaté (10) que chez les sujets de couleur noire la cuprémie et la prévalence de l'hypertension artérielle sont plus élevées que chez les individus à peau blanche. Et en 1987, Pfeiffer estime que la manifestation la plus commune de l'hypercuprémie est l'hypertension artérielle avec le plus souvent une élévation prédominante de la pression artérielle diastolique.

Lors des accouchements chez des femmes prééclampsiques, une augmentation du cuivre placentaire a aussi été mise en évidence comparativement à des parturientes sans aucun problème ; et Brophy (10) a trouvé une corrélation positive entre ce cuivre et la pression artérielle diastolique.

2.3.2.2. Cuivre et Cardiomyopathies.

Comme pour l'hypertension artérielle, l'augmentation du cuivre sanguin a été suspectée dès 1974 comme facteur étiologique de cardiomyopathies.

En 1993, Oster (12) a mis en évidence dans une étude une augmentation de la concentration en cuivre sérique chez les sujets atteints de cardiomyopathie dilatée comparativement aux sujets sains. Il a également constaté que les valeurs de la cuprémie n'étaient pas aussi élevées pour toutes les pathologies cardiaques.

En 1997, F Martin-Lagos et ses collaborateurs (12) ont, quant à eux, publié une étude dans laquelle était comparée la cuprémie de sujets porteurs de cardiomyopathies avec celle de sujets sains. Cette publication n'a pas révélé de différence significative entre les deux groupes de sujets. Toutefois, comme dans les études précédentes, la cuprémie variait selon le type de pathologies cardiovasculaires avec des valeurs plus élevées chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde (1.19 ± 0.34 mg/l) que chez les sujets atteints de cardiopathie ischémique sans épisode aigu récent (0.92 ± 0.28 mg/l). La valeur moyenne de la cuprémie obtenue chez ces derniers sujets était même inférieure à celle des sujets sains (1.10 ± 0.32 mg/l) sans que des différences significatives n'aient toutefois été constatées.

Tout ceci peut donc conduire à penser que l'élévation de la cuprémie se rencontre plutôt lors d'une pathologie cardiaque aiguë telle qu'un infarctus du myocarde.

Mais, comme cela a déjà été écrit dans le chapitre sur les effets utiles du cuivre en cardiologie, on constate aussi une hypercholestérolémie, facteur de risque cardiovasculaire, chez les sujets déficients en cuivre.

En conclusion, le rôle du cuivre en cardiologie est très complexe avec une suspicion d'hypercholestérolémie, facteur de risque cardiovasculaire lors de déficits en cuivre.

On note également une tendance à l'hypocuprémie chez les sujets porteurs de cardiopathies ischémiques sans épisode aigu récent ; et au contraire une élévation de la valeur du cuivre sanguin après un infarctus du myocarde ou dans les cardiomyopathies dilatées.

Des études complémentaires paraissent donc nécessaires sur de grands nombres de sujets avec distinction des différentes pathologies cardiaques et de leurs stades, afin de préciser le rôle du cuivre en cardiologie.

2.3.3. Cuivre et Néphrologie.

Sondheimer, en 1988, a rapporté, chez les sujets présentant une insuffisance rénale chronique, une augmentation du cuivre plasmatique (10). Cette augmentation a été constatée aussi bien chez les sujets dialysés que chez ceux présentant seulement une élévation de l'urée sanguine.

Le mécanisme alors évoqué pour expliquer cette augmentation de la cuprémie, faisait intervenir l'urée altérant le métabolisme hépatique du cuivre. De plus, le taux de céruloplasmine restant stable chez les insuffisants rénaux, le taux de cuivre ultrafiltrable était alors considéré comme responsable de cette élévation de la cuprémie.

Plus récemment, une étude française (9) n'a pas permis de mettre en évidence une telle augmentation de la cuprémie chez les insuffisants rénaux. Pour éviter une déplétion, le bain de dialyse est même supplémenté en cuivre. Par contre, le zinc sanguin est abaissé ce qui entraîne un rapport Cu/Zn augmenté et selon P. Moreau de l'Académie Nationale de Pharmacie, ce serait cette modification du rapport Cu/Zn qui est préjudiciable pour les cellules.

La dégénérescence tissulaire constatée chez les hémodialysés serait aggravée par la subcarence en sélénium.

Le rôle du cuivre dans les pathologies rénales n'est donc encore que partiellement élucidé et des études complémentaires s'avèrent donc nécessaires.

Il a également été constaté, lors des surcharges en cuivre, une nécrose des cellules rénales avec surcharge du noyau et rupture des lysosomes, celle-ci est assez voisine de la nécrose des cellules hépatiques.

2.3.4. Cuivre et Système nerveux central.

2.3.4.1. Cuivre et Maladie d'Alzheimer.

La pathogenèse de la maladie d'Alzheimer est encore mal connue et de nombreuses hypothèses ont été émises comme une anomalie génétique, une anomalie du métabolisme des membranes, un processus incluant la formation de radicaux libres, la neurotoxicité des oligo-éléments ou encore une combinaison de ces différentes hypothèses.

Peu d'études ont, à l'heure actuelle, tenté de confirmer ou d'infirmer la neurotoxicité des oligo-éléments et du cuivre en particulier. La plupart de ces études (NI. Ward et ses collaborateurs, en 1987 ; L Tandon et ses collaborateurs, en 1994) n'ont pas permis de mettre en évidence des différences significatives entre les concentrations en cuivre au niveau cérébral chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer et les valeurs mesurées chez des sujets du même âge ne présentant pas de trouble des fonctions supérieures (40).

Certaines études, comme celles de LO. Plantin en 1987 ou de MA. Diebel en 1996, ont montré une diminution de cuivre cérébral chez ces mêmes sujets.

Plus récemment, en 1998, Lowell MA. et ses collaborateurs (40) ont, quant à eux, mis en évidence une augmentation de la teneur en cuivre chez les sujets souffrant de maladie d'Alzheimer comparativement aux sujets sains. Cette étude contrairement aux précédentes a été réalisée à l'aide de méthodes de dosage très fines (micro-PIXE). Elle a montré une augmentation du cuivre présent à la périphérie des plaques séniles par rapport aux sujets sains.

Lowell MA et ses collaborateurs ont émis l'hypothèse suivante : sous forme libre, le cuivre a la capacité d'induire la formation de radicaux libres et de radicaux hydroxyls. Ces mêmes radicaux peuvent, à leur tour, être à l'origine des processus dégénératifs qui se produisent lors de la maladie d'Alzheimer.

Cependant, cette hypothèse n'est pas confirmée actuellement et des études complémentaires sont nécessaires pour permettre d'établir un lien de cause à effet entre l'augmentation de la concentration en cuivre des plaques séniles et la dégénérescence tissulaire observée dans la maladie d'Alzheimer.

2.3.4.2. Cuivre et Maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson est une pathologie dont l'étiologie n'est pas connue, et même si les méthodes histochimiques ont permis de mettre en évidence une diminution de la teneur en dopamine du Locus Niger et du Striatum chez les sujets parkinsoniens, les causes de cette déplétion ne sont pas encore élucidées à l'heure actuelle (41).

De nombreux facteurs de risque ont été évoqués comme : les habitudes alimentaires, l'exposition aux pesticides mais aussi l'exposition aux métaux de transition comme le plomb, le fer, le zinc, le manganèse, le mercure et le cuivre.

Plusieurs études ont tenté d'établir une relation entre l'exposition aux métaux lourds et l'incidence de cette pathologie. En 1997, JM. Gorell (42) et ses collaborateurs ont publié une étude épidémiologique dans laquelle ils ont observé les conséquences de l'exposition professionnelle prolongée aux métaux lourds.

Cette étude cas-témoins portait sur 608 sujets avec un groupe de sujets sains (sans symptomatologie neurologique) représentant le groupe témoin, et un groupe de sujets atteints de maladie de Parkinson représentant les cas.

Parmi la totalité des sujets, 11.5% avaient été exposés au cuivre de façon professionnelle et 4% l'avaient été durant plus de vingt ans.

Les chiffres obtenus ont été analysés statistiquement et ont permis de mettre en évidence plusieurs éléments concernant l'exposition professionnelle au cuivre :

- Une exposition d'une durée supérieure à vingt ans entraîne une augmentation des cas de maladie de Parkinson.

- L'association de l'exposition au cuivre et à un autre métal tel que le plomb ou le fer entraîne un risque supérieur de développer une maladie de Parkinson, comparativement au risque retrouvé lors de l'exposition à un métal seul (plomb, cuivre et fer).

- Les métiers à risque répertoriés lors de l'étude étaient : les personnes travaillant dans la métallurgie (ouvriers en contact avec des matériaux en cuivre), individus travaillant dans le domaine de l'électricité, chimistes, machinistes et pompiers.

Cette étude est, à l'heure actuelle, la seule ayant montré une augmentation des cas de maladie de Parkinson lors de l'exposition professionnelle au cuivre.

En effet, en 1996 Seidler A. et ses collaborateurs avaient publié une étude dans laquelle aucune différence significative n'avait été mise en évidence entre les sujets atteints de maladie de Parkinson exposé professionnellement au cuivre et ceux non exposés.

Toutefois, ils n'avaient pas tenu compte de la durée d'exposition à ce métal.

Le mécanisme biologique de la neurotoxicité du cuivre évoqué par Gorell et ses collaborateurs fait intervenir des processus oxydatifs. On retrouve, en effet, dans la substance grise de sujets atteints de maladie de Parkinson (42) des lésions cellulaires oxydatives. Il a, de plus, été établi que le cuivre est un promoteur de processus biochimiques menant à la formation de radicaux libres. Il existe également des réactions entre le cuivre et l'ascorbate, et le cuivre et la levodopa, entraînant la production de radicaux libres toxiques pour la cellule.

2.3.4.3. Cuivre et Sclérose Latérale Amyotrophique.

La Sclérose Latérale Amyotrophique ou Maladie de Charcot est une affection d'étiologie inconnue, caractérisée d'un point de vue neuropathologique par la disparition des neurones moteurs périphériques et par la dégénérescence des voies pyramidales directe ou croisée. Plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été émises, en particulier celles d'une origine traumatique de certaines formes de Sclérose Latérale Amyotrophique, mais aussi la possibilité d'une origine génétique (43). En effet, il a été observé quelques formes familiales (5 à 10 % de la totalité des patients atteints), et ceci a fait rechercher une éventuelle origine génétique à cette pathologie mortelle. Une des hypothèses génétiques fait intervenir une mutation du gène codant pour la Superoxyde Dismutase Cuivre/Zinc (SOD).

En décembre 1998, dans le journal « *Nature Medicine* », Robert J. et Brown JR. (44) ont publié un article sur les mutations du gène codant pour la SOD et les conséquences de ces mutations sur les moto-neurones, et donc sur les formes familiales de SLA.

Ces deux auteurs rapportent que, depuis 1993, des mutations sur le gène codant pour la SOD Cu/Zn sont connues pour entraîner certaines formes familiales de SLA, et on cherche donc maintenant à expliquer par quel mécanisme de telles mutations sont responsables de maladies neurodégénératives.

Parmi les mécanismes responsables de la neurodégénérescence des moto-neurones, un mécanisme ferait intervenir le dysfonctionnement de la catalyse du cuivre. Ainsi, le faible taux de cuivre porté par la protéine SOD mutée entraînerait une libération accrue de cuivre et une toxicité neuronale dépendante du cuivre. Cette toxicité induite par le cuivre consisterait en des oxydations responsables de l'agrégation de plusieurs molécules de SOD entre elles.

Ces mécanismes oxydatifs par eux-mêmes et l'agrégation de plusieurs molécules de SOD conduiraient à l'altération des moto-neurones et à leur mort.

Bien sûr, des études complémentaires sont encore nécessaires pour confirmer cette neurotoxicité et pour envisager de nouveaux types de traitement à cette pathologie mortelle.

2.3.4.4. Autres effets de l'excès de cuivre sur le système nerveux central.

L'excès de cuivre pourrait aussi être à l'origine de troubles du comportement car le cuivre serait un stimulant pour le système nerveux central.

Ainsi, Pfeiffer (10), en 1987, soutient que 50% des sujets reconnus schizophréniques souffrent en fait d'un excès de cuivre.

De la même façon, l'insomnie de l'adulte et le sommeil léger des personnes âgées pourraient être induits par une hypercuprémie (10) et ces troubles seraient corrigés par une supplémentation en zinc, manganèse et vitamine C.

Les mécanismes évoqués (9) pour expliquer cet effet stimulant du cuivre font intervenir plusieurs enzymes à cuivre qui sont activées par des concentrations en cuivre élevées :

- La dopamine-hydroxylase et la monoamine-oxydase qui accélèrent la dégradation de la dopamine.
- L'histaminase et la céruloplasmine qui entraînent la dégradation accrue de l'histamine.

Enfin, chez des patients présentant des troubles psychosomatiques, il a été retrouvé une cuprémie augmentée (10) comparativement à des sujets sans ce type de troubles, mais une seule enquête a, jusqu'à ce jour, cherché à établir un tel lien entre hypercuprémie et troubles psychosomatiques.

Plusieurs auteurs ont également mesuré la cuprémie chez des patients épileptiques (10) mais les résultats sont très variables d'une étude à l'autre, et la relation entre cuivre et épilepsie, si elle existe, n'est pas clairement établie à l'heure actuelle.

2.3.5. Cuivre et Pathologies hépatiques.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre sur son métabolisme, le cuivre est principalement stocké dans le foie. Lors de pathologies atteignant le foie et donc lors des dysfonctionnements hépatiques, on note fréquemment une surcharge en cuivre. Ainsi, dans la cirrhose biliaire

primitive, dans la cirrhose alcoolique, dans la cholangite primitive ou dans d'autres maladies hépatiques, le cuivre s'accumule et peut être à l'origine d'une altération cellulaire.

2.3.5.1. Cuivre et cirrhose biliaire primitive.

La cirrhose biliaire primitive est une affection rare d'origine auto-immune probable ; elle atteint principalement la femme âgée de 35 à 55 ans. Elle est caractérisée par la destruction progressive des petites voies biliaires intrahépatiques (45). Elle se manifeste initialement par une hépatomégalie et une anomalie des tests biologiques hépatiques (en particulier une augmentation des phosphatases alcalines et de la gammaglutamyl transpeptidase), apparaissent ensuite un ictère et un prurit. Le diagnostic est fait grâce à l'histologie qui montre une altération de l'épithélium des petits canaux biliaires et grâce à la présence d'anticorps anti-mitochondrie vus dans 95% des cas dès le début de la maladie. Dans cette pathologie, il existe une surcharge hépatique en cuivre ; celle-ci est d'abord lysosomiale, puis atteint tout l'hépatocyte après rupture du lysosome. Cette surcharge en cuivre entraîne une nécrose hépatocytaire. La concentration en cuivre du foie peut atteindre 411µg/g de poids sec (10) dans les derniers stades de cette affection, mais la densité de la surcharge est variable à l'intérieur d'un même lobe et d'un lobe à l'autre.

En raison de cette variation de la concentration en cuivre hépatique, une seule biopsie du foie ne renseigne donc pas sur le stade de la maladie. Quant à la cuprémie, il semblerait qu'elle soit augmentée, mais les résultats recueillis par plusieurs auteurs sont contradictoires (10).

2.3.5.2. Cuivre et cirrhose alcoolique.

Comme dans la cirrhose biliaire primitive, il existe une surcharge hépatique en cuivre chez le sujet éthylique atteint de cirrhose (augmentation de 43% du cuivre hépatique comparativement au sujet sain). De même, le cuivre plasmatique augmente d'environ 25% par rapport à sa valeur normale lors d'une cirrhose alcoolique. Il est possible que cette élévation soit liée à un trouble de l'élimination biliaire du cuivre, mais aussi au fait que la céruloplasmine entre en jeu dans les défenses extracellulaires anti-oxydantes.

De la même manière que dans la cirrhose biliaire primitive, cette élévation du cuivre hépatique entraînerait des dommages cellulaires.

2.3.5.3. Cuivre et Cholangite primitive.

La cholangite primitive est une affection caractérisée par un syndrome cholestatique d'étiologie inconnue affectant les sujets jeunes. Elle se manifeste par un ictère associé à une asthénie et, ici encore, le métabolisme du cuivre est perturbé.

La concentration hépatique en cuivre s'élève progressivement et une quantité accrue de ce métal doit être éliminée par voie rénale, ce qui est à l'origine d'une détérioration tubulaire.

2.3.5.4. Cuivre et autres pathologies hépatiques.

C'est surtout dans toutes les pathologies hépatiques où il existe une cholestase importante que l'on note une élévation de la teneur hépatique en cuivre. Le dépôt excessif de cuivre aurait un effet toxique sur le foie en participant à l'altération des cellules hépatiques.

CHAPITRE IV : DOSAGES DU CUIVRE ET RECOMMANDATIONS POUR LES APPORTS CHEZ L'HOMME.

Comme nous l'avons vu précédemment, le cuivre joue un rôle important dans différents mécanismes biologiques de l'Homme. Il est donc nécessaire qu'il soit présent en quantité suffisante afin que l'homéostasie soit maintenue, mais il ne doit pas être apporté en excès car il peut alors avoir certains effets toxiques (Cf. chapitre III).

Des techniques de dosage du cuivre ont été élaborées afin de quantifier ce métal et de comparer les valeurs recueillies. Grâce à ces méthodes de dosage, on a pu préciser les valeurs des teneurs en cuivre de différents tissus en fonction de l'âge des individus et des conditions physiologiques.

De plus, des études ont permis de mettre en place des recommandations sur les apports journaliers en cuivre pour assurer le maintien de l'homéostasie.

Les méthodes de dosage du cuivre puis les variations de concentrations en cuivre dans l'organisme, en fonction de l'âge et des conditions physiologiques, vont être détaillées. Les différentes recommandations et législations mondiales concernant les apports quotidiens de cuivre seront ensuite abordées.

A. METHODES DE DOSAGE DU CUIVRE EN MEDECINE.

Le cuivre peut être dosé dans différents milieux biologiques, mais quel que soit ce milieu, il est important de s'assurer, avant tout dosage, de l'absence de contamination du matériel (10). Pour lutter contre d'éventuelles traces de cuivre sur les instruments servant au dosage, ceux-ci doivent être préalablement lavés en milieu acide dilué ou avec de l'EDTA puis rincés à l'eau déminéralisée. Il faut également s'assurer que le matériel de prélèvement est bien à l'abri de tout relargage de métal. Enfin, pour réaliser le dosage, on utilisera des tubes en polypropylène plutôt qu'en verre car ce dernier adsorbe le cuivre.

Le cuivre ayant un rythme nyctéméral avec un taux maximum le matin, on effectuera le prélèvement chez un sujet à jeun et en début de journée.

Il existe de multiples méthodes pour déterminer le taux de cuivre dans les milieux biologiques (Tableau 6). Le choix d'une méthode dépend du laboratoire et du but du dosage (biologie clinique ou recherche). En biologie clinique courante, les méthodes les plus répandues sont la colorimétrie, la spectrométrie d'émission en plasma induit et la spectrométrie d'absorption atomique (48). La colorimétrie dose le cuivre sous forme complexée, alors que les méthodes spectrométriques permettent de doser l'atome de cuivre.

Tableau 6 : Principales méthodes de dosage du cuivre dans les milieux biologiques (48).

Méthodes.	Commentaires.	Inconvénients.	Fréquences d'utilisation.
Spectrométrie d'absorption atomique en flamme.	Longueur d'onde utilisée : 324.7 nm. Dilution au 1/5 dans le 1-butanol à 6%. Méthode de choix pour doser le cuivre dans le sérum. Dosage du cuivre hépatique possible.	Nécessité d'un échantillon important (200 à 500 µl) mais possibilité de microméthodes.	Fréquente dans les laboratoires spécialisés. Utilisable en biologie clinique.
Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique.	Permet des prélèvements de faible quantité (20 à 50 µl) et avec une teneur en cuivre faible (urines).	Méthode très sensible (1000 fois plus que la précédente). Coût élevé.	Fréquente dans les laboratoires spécialisés. Utilisable en biologie clinique.
Spectrométrie d'émission en plasma induit.	Possibilité de doser le cuivre contenu dans le sérum et les urines. Utilisation d'un gaz inerte (argon). Analyse de plusieurs éléments simultanément.	Nécessité d'un échantillon important (0,5 à 1 ml). Coût élevé. Méthode très sensible.	Moins utilisée que les deux précédentes. Utilisable en biologie clinique.
Colorimétrie.	Bien adaptée au dosage du cuivre dans le sérum. Sensibilité insuffisante pour les autres milieux biologiques.	Manque de spécificité si pas de déprotéinisation. Risque de contamination.	A la portée de tous les laboratoires de biologie clinique. Utilisable en biologie clinique.
Activation neutronique.	Mesure du rayonnement gamma pendant 3 heures (pour neutrons ^{64}Cu) ou pendant quelques minutes (neutrons ^{66}Cu). Utilisée pour les études de biodisponibilité.	Longueur de manipulation. Utilisation d'un réacteur nucléaire.	Fréquente dans certains pays. Utilisable dans les milieux solides.

Tableau 6 (suite) : Principales méthodes de dosage du cuivre dans les milieux biologiques .

Méthodes.	Commentaires.	Inconvénients.	Fréquences d'utilisation.
PIXE (Proton-Induced X-Ray Emission).	Bombardement de protons par un cyclotron. Bien adaptée aux petits échantillons. Echantillons à doser devant être sous forme sèche.	Nécessite un matériel très spécifique.	Utilisable seulement en recherche en raison du matériel.
Fluorescence X.	Rayonnement X. Permet la détermination du cuivre sur un micro-échantillon sec (cellule, cheveux ...). Intérêt pour les dosages cellulaires.	Nécessite un matériel très spécifique.	Utilisable seulement en recherche en raison du matériel. Méthode plus fréquente que les deux précédentes.
Fluorimétrie.	Formation de complexes fluorescents après minéralisation de l'échantillon.	Longueur de traitement de l'échantillon. Manque de spécificité.	Très peu utilisée.
Chromatographie.	Sensibilité suffisante pour le dosage du cuivre dans les milieux biologiques. Analyse multiélémentaire possible.	Difficultés de prétraitement de l'échantillon.	Peu utilisée actuellement. La chromatographie ionique est une méthode d'avenir pour les analyses multiélémentaires.
Méthodes électrochimiques.	Nécessité de minéralisation de l'échantillon. Bonne précision.		Utilisées surtout en recherche.
Spectrométrie de masse.	Utilisée seule ou couplée avec la chromatographie ou la spectrométrie d'émission en plasma induit. Intérêt dans la compréhension du métabolisme du cuivre.	Longueur de traitement de l'échantillon. Méthode très lourde.	Peu utilisée.

Des valeurs de référence du cuivre ont ainsi été déterminées (Tableau 7), même s'il peut exister des variations selon le laboratoire et les conditions physiologiques.

Tableau 7 : Valeurs de référence du cuivre dans différents milieux biologiques (48).

Milieux biologiques.	Concentration en cuivre.
Plasma, sérum ($\mu\text{mol/l}$).	12,7 – 22,2.
Sang total ($\mu\text{mol/l}$).	13 – 22.
Erythrocytes ($\mu\text{mol/l}$).	4,8 – 20,8.
Leucocytes ($\mu\text{mol}/10^{10}$ cellules).	0,041 – 0,368.
Urines ($\mu\text{mol/j}$).	0,2 – 1,0.
Foie ($\mu\text{mol/g}$ de poids humide).	0,079 – 0,111.
Cheveux ($\mu\text{mol/g}$).	0,24 – 0,40.

B. VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA CONCENTRATION EN CUIVRE DE L'ORGANISME.

Le cuivre est présent dans l'organisme à des taux variables selon l'âge de l'individu. Nous allons donc nous intéresser maintenant à ces valeurs et à leurs variations physiologiques au cours de la vie. De plus, il convient de considérer divers compartiments (sang, foie, cheveux).

1. CHEZ LE NOUVEAU-NE ET LE NOURRISSON.

Le nouveau-né présente, à la naissance, de faibles concentrations en cuivre sérique (environ 0,29 à 0,33 mg/l).

Il faut distinguer l'enfant né à terme du nouveau-né prématuré (5). Les valeurs en cuivre sériques augmentent rapidement après la naissance, mais chez l'enfant prématuré elles s'élèvent moins rapidement, notamment lorsque l'enfant est malade. Ainsi, les valeurs de cuivre sérique de l'adulte sont presque atteintes à l'âge de un mois chez l'enfant né à terme, alors qu'il faudra plus de six mois au bébé prématuré pour y parvenir.

Dans les cheveux, on retrouve des concentrations en cuivre plus faibles chez l'enfant prématuré que chez le bébé né à terme, ce qui est également en faveur d'une charge de l'organisme en cuivre plus faible en cas de prématurité.

Sur le plan hépatique, le cuivre contenu dans le foie d'un fœtus est cinq fois supérieur à celui de l'adulte. A la naissance, la concentration en cuivre hépatique augmente encore et représente alors plus du double de celle retrouvée dans le foie fœtal ; si bien que 50 à 60% du cuivre corporel total se trouve dans le foie chez le nouveau-né. Le foie est donc le principal réservoir en cuivre du bébé et ces réserves hépatiques pourraient être suffisantes pour plusieurs mois et peut-être même pour la première année de vie (10). Par contre, il n'est pas noté de différences significatives pour les concentrations en cuivre hépatique entre l'enfant né à terme et le prématuré.

Etant donné qu'un déficit en cuivre peut être responsable d'anomalies osseuses chez le bébé, il est important d'apporter suffisamment de cuivre au nouveau-né et au nourrisson.

Chez l'enfant né à terme, la concentration en cuivre du lait maternel est suffisante pour assurer une bonne croissance et un bon développement. Cette concentration décroît régulièrement entre le premier mois de l'allaitement (0,363 $\mu\text{g/g}$) et les mois suivants (4^{ème} mois : 0,308 $\mu\text{g/g}$). Mais le cuivre et la céruloplasmine plasmatique du bébé augmentent avec le temps et sont indépendants des suppléments diététiques chez ces enfants en bonne santé et nés à terme (10).

Chez les enfants prématurés, on observe, parallèlement à une cuprémie basse, une réduction du contenu minéral osseux et une tendance aux fractures spontanées des côtes et des os longs (10). Lorsque ces enfants bénéficient d'une supplémentation en cuivre par voie intraveineuse à la dose de 40 $\mu\text{g/kg/j}$, on observe une augmentation de la concentration en cuivre sérique, mais les taux de céruloplasmine sérique ne sont pas affectés, ce qui est en faveur de l'immaturité du foie pour la synthèse de la céruloplasmine chez les enfants prématurés. Certains auteurs ont même proposé d'utiliser le rapport cuivre/céruloplasmine plasmatique pour mettre en évidence la maturité du foie. De plus, il semble que l'apport de cuivre lors de transfusion soit plus efficace que son ajout dans l'alimentation parentérale.

Chez ces enfants prématurés, il est également important de considérer le statut nutritionnel de la mère durant la grossesse. Des études ont montré que les enfants nés de mères sous-

alimentées avaient des concentrations sériques en cuivre et en céruloplasmine à la naissance plus bas que les enfants nés de femmes bien nourries.

2. CHEZ L'ENFANT.

Après une augmentation rapide de la cuprémie pendant la première année de vie, la concentration en cuivre plasmatique baisse jusqu'à la puberté, ceci étant en relation avec la croissance.

3. CHEZ L'ADULTE.

Avant la puberté, on ne constate pas de différence de cuprémie en fonction du sexe.

Ensuite chez les sujets pubères, à âge égal, les femmes ont un cuivre plasmatique plus élevé (18,4 $\mu\text{mol/l}$) que les hommes (16,5 $\mu\text{mol/l}$). Plusieurs études ont confirmé cette différence et les auteurs l'ont mis en relation avec une forte imprégnation hormonale chez la femme. D'ailleurs, le cuivre s'accumule avec l'âge chez la femme sous forme libre pouvant être responsable de la formation de radicaux libres (par opposition aux enzymes à cuivre neutralisant cette induction).

Chez l'adulte, la cuprémie peut être augmentée dans diverses circonstances : obésité, tabagisme ou selon la situation géographique (en rapport avec les degrés de pollution atmosphérique).

De même, la concentration en cuivre plasmatique est variable avec la race du sujet : plus élevée chez les sujets masculins de couleur noire et chez les Indiens d'Amérique (10) comparativement aux sujets caucasiens.

3.1. Chez le sportif.

Chez le sportif, si la consommation quotidienne de cuivre est en accord avec les apports recommandés, la cuprémie n'est pas modifiée par une activité physique intense. Toutefois, l'activité superoxyde-dismutase est augmentée, ce qui est en faveur d'une adaptation fonctionnelle du métabolisme du cuivre en fonction de l'effort physique.

3.2. Chez la femme enceinte.

Chez la femme enceinte, on constate une augmentation régulière du cuivre plasmatique jusqu'au terme de la grossesse (25.4 $\mu\text{mol/l}$). Cette concentration accrue en cuivre plasmatique est associée à une élévation de la céruloplasmine sanguine. Ces accroissements sont en relation avec une production élevée d'œstrogènes et une mobilisation des réserves de la mère afin d'assurer la croissance fœtale. Le cuivre sanguin maternel retrouvera sa valeur initiale seulement 4 mois après l'accouchement. Dans certaines circonstances pathologiques, il a été retrouvé des taux de cuivre plasmatique maternel plus bas, comme lors de naissance avant terme par rupture précoce de la membrane amniotique (la fragilité de la membrane pourrait être due à une déficience en cuivre au cours de la grossesse). De même, une diminution du cuivre dans le sang maternel a été mise en évidence lors de certains avortements spontanés et d'anencéphalies.

3.3. Chez la femme ménopausée.

Dans certaines périodes de la vie, ces apports en cuivre peuvent être insuffisants en particulier chez la femme ménopausée à laquelle on conseille une alimentation riche en calcium qui pourrait réduire l'absorption du cuivre (cf. chapitre II). Une hypothèse a même été émise selon laquelle l'ostéoporose pourrait être associée à un déficit alimentaire en cuivre (10).

3.4. Chez les sujets avec une résection de l'intestin.

Après une résection de l'intestin, on considère qu'il n'y a pas de déséquilibre du bilan métabolique lorsque les patients ont conservé environ 60 cm d'intestin grêle et qu'ils sont nourris par voie orale. Par contre, des carences en cuivre sont observées en cas d'alimentation parentérale totale.

3.5. Chez le sujet âgé.

Chez les personnes âgées, il est étonnamment rapporté une légère augmentation du cuivre sans élévation concomitante de la céruloplasmine. Lorsque ces sujets âgés sont atteints de diverses pathologies d'évolution chronique entraînant des modifications de comportement nutritionnel

(arthrite, dépression, emphysème, accidents vasculaires, etc.), on constate une consommation de cuivre inférieure aux recommandations et un bilan métabolique négatif. Chez ces vieillards, on retrouve pourtant une augmentation du cuivre plasmatique ($22,1\mu\text{mol/l}$ contre $19,4\mu\text{mol/l}$ chez un sujet de même âge bien portant) et de céruloplasmine (384 mg/l contre 330 mg/l chez un sujet bien portant). Ces élévations de cuprémie et de céruloplasmine seraient dues aux pathologies de ces sujets ainsi qu'à leurs traitements. Dans ce cas-là, une supplémentation en cuivre pourrait avoir un effet néfaste (10).

4. QUELQUES REMARQUES SUR LE DOSAGE DU CUIVRE.

Comme nous l'avons vu dans ce chapitre, les dosages de cuivre sont le plus souvent réalisés sur le plasma sanguin, mais on peut également utiliser la mesure du cuivre érythrocytaire, le dosage de la céruloplasmine sanguine et son rapport à la cuprémie ou la mesure d'enzymes Cu-dépendantes. Le cuivre circulant ne donne pas toujours une image exacte des réserves de l'organisme alors que la mesure d'enzymes Cu-dépendantes serait plus fiable et permettrait d'éviter les surcharges toxiques d'une thérapie ou d'une supplémentation abusive.

Il est également possible d'utiliser le dosage du cuivre dans les cheveux pour évaluer un état nutritionnel représentatif d'une longue période. Les risques de contamination lors des mesures effectuées sur les cheveux ne sont pas négligeables : sueur, shampoings et autres causes environnementales. Pour minimiser cette contamination, il convient de prélever les cheveux au niveau de la nuque et le plus près possible de la racine (10).

C. BESOINS QUOTIDIENS EN CUIVRE ET RECOMMANDATIONS POUR LES APPORTS CHEZ L'HOMME.

1. BESOIN QUOTIDIEN EN CUIVRE.

1.1. Définition du besoin quotidien.

L'OMS définit le besoin quotidien pour un nutriment comme le taux le plus faible de cet élément qu'il est nécessaire de consommer pour maintenir un fonctionnement normal de l'organisme et une bonne santé.

1.2. Méthodes d'évaluation du besoin quotidien.

Il existe plusieurs approches permettant d'évaluer le besoin quotidien pour les différents minéraux ; ces méthodes peuvent être applicables au cuivre (22), mais elles présentent toutefois des inconvénients.

Il est possible d'utiliser des études du métabolisme du cuivre pour préciser les entrées et les sorties du métal de l'organisme ; cependant, certaines pertes sont particulièrement difficiles à évaluer (desquamation cutanée, sueur ...). Chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent, il est également important d'ajouter une quantité supplémentaire de l'oligo-élément pour assurer une croissance dans des conditions optimales. De plus, les calculs effectués à partir de ces études métaboliques ont l'inconvénient de méconnaître les adaptations de l'organisme. En effet, si les apports alimentaires en cuivre sont faibles, l'organisme s'adapte alors, dans une certaine mesure, en augmentant le pourcentage d'absorption du métal et en diminuant les pertes. Inversement et toujours dans certaines limites, si l'alimentation apporte de grandes quantités de cuivre, le pourcentage d'absorption de l'oligo-élément sera plus faible.

Une autre méthode d'analyse peut consister en l'utilisation de régimes alimentaires expérimentaux dans lesquels les différents nutriments sont apportés en quantités préétablies. Cependant, dans de tels régimes, les variations de la teneur en divers nutriments peuvent influencer l'absorption du cuivre (Cf. chapitre II) et ainsi fausser le calcul des besoins.

Il est également possible d'utiliser des études épidémiologiques pour calculer ce besoin quotidien en cuivre. Ainsi, des populations en bonne santé, avec des régimes alimentaires différents, sont observées et les taux de cuivre apportés par l'alimentation sont calculés.

Ces différentes méthodes peuvent donc permettre de quantifier les besoins en cuivre en fonction de l'âge et du sexe. Cependant, il persiste toujours une incertitude concernant la réserve corporelle en cuivre. Il ne faut pas que l'organisme fonctionne avec ses capacités maximales d'absorption et de rétention du métal. C'est cette dernière considération qui a fait émerger une donnée supplémentaire qui serait le besoin quotidien moyen associant le besoin de base et le besoin additionnel permettant d'assurer le maintien des réserves corporelles.

De plus, les besoins en nutriments essentiels varient en fonction de l'âge et du sexe de l'individu ; ainsi au besoin quotidien moyen s'ajoute une majoration pour assurer le maintien en

bonne santé de tous les sujets, quelque soit l'âge et le sexe. Mais pour la plupart des minéraux et pour le cuivre en particulier, cette majoration nécessaire est mal connue. Enfin, il est important d'ajouter un taux supplémentaire pour compenser les variations de biodisponibilité du cuivre en fonction des autres nutriments ingérés.

La valeur finale du besoin quotidien ainsi obtenue correspond au taux sûr d'apport du nutriment défini par l'OMS ou à l'Apport Quotidien Recommandé (AQR ou RDA en anglais) défini par la « US National Academy of Sciences ».

Toutefois, pour plusieurs minéraux, comme le cuivre, on ne dispose pas de données suffisantes pour définir cet Apport Quotidien Recommandé ; ainsi dans le chapitre suivant sont répertoriées les différentes estimations du besoin quotidien en cuivre par plusieurs auteurs.

1.3. Le besoin quotidien en cuivre.

Le besoin alimentaire journalier en cuivre doit donc être modulé en fonction de l'âge du sujet. Plusieurs organismes de santé ont cherché à définir ce besoin quotidien en cuivre. Mais ces estimations ne correspondent pas véritablement à l'Apport Quotidien Recommandé en cuivre défini par la « US National Academy of Sciences ».

1.3.1. Chez l'enfant.

En 1980, le « Food and Nutrition Board of the National Research Council » a évalué le besoin journalier en cuivre à 0.6mg/jour pour le nouveau-né (10).

Le « Nutrition Advisory Group of the American Medical Association » a, quant à lui, défini les apports en cuivre recommandés pour les nourrissons en fonction du poids de l'enfant (10) à 0,3µmol/kg de poids corporel/jour.

Lorsque les bébés ont un faible poids de naissance, l'« American Academy of Pediatrics » (1985) module la prise quotidienne en fonction de la ration calorique (90µg/100Kcal). Ces recommandations sont basées sur les études faites sur le lait maternel (10), en tenant compte de la biodisponibilité variable du cuivre selon les aliments.

Suivant les pays, la concentration des laits commercialisés varient de 60 à 480 µg/l.

En France, en 1986, les apports recommandés par le groupe G-TRA-MOL (10) étaient de 1 à 1,5 mg/j de cuivre pour les enfants de 1 à 3 ans, 1,5 à 2,5 mg/j de 4 à 9 ans et 2,0 à 3,0 mg/j à partir de 10 ans.

1.3.2. Chez l'adulte.

En 1980, le « Food and Nutrition Board of the National Research Council » a estimé le besoin quotidien en cuivre entre 2 et 3 mg/jour pour l'adulte (10).

Turnlund en 1988 (10) a démontré dans une étude métabolique, chez des hommes âgés de 22 à 35 ans, que l'Apport Quotidien Recommandé (AQR ou RDA) estimé à 2.0mg/jour peut être ramené à 0.8 mg/jour. Dès ce niveau, l'équilibre métabolique est atteint avec une rétention moyenne de 0.093 mg/j. Quand la ration en cuivre est relativement basse, la fraction absorbée augmente et les pertes de cuivre endogène diminuent. Mais l'adaptation à un régime riche en cuivre est plus difficile : l'absorption est augmentée et peut devenir trop importante, elle serait compensée ultérieurement par une augmentation des pertes endogènes.

D'autres études plus récentes (10) d'évaluation du bilan métabolique tendraient à montrer qu'un apport de 1.3 mg/jour serait suffisant chez l'adulte jeune en bonne santé, mais ce résultat ne peut être extrapolé pour d'autres moments de la vie.

Il persiste donc une certaine imprécision concernant l'Apport Quotidien Recommandé pour le cuivre, et ceci a mené plusieurs organismes de Santé Publique à s'intéresser non seulement au besoin en cuivre mais aussi aux limites de tolérance de l'organisme pour ce métal. Nous allons donc développer ces limites de tolérance dans le chapitre suivant.

2. RECOMMANDATIONS ALIMENTAIRES POUR LE CUIVRE.

Pour les oligo-éléments, tels que le cuivre, qui n'ont pas d'Apport Quotidien Recommandé suffisamment précisé, mais pour lesquels on connaît les concentrations potentiellement toxiques, plusieurs organismes de Santé ont cherché à établir des recommandations alimentaires.

Ces recommandations ont pour but de définir les doses de cuivre qui permettent de couvrir les besoins nutritionnels afin d'éviter une carence, mais qui également, n'entraînent pas d'effet toxique par surcharge d'apport.

Ainsi en 1973, l'OMS a proposé une prise quotidienne recommandée en cuivre de 1.3 $\mu\text{mol/kg}$ (80 $\mu\text{g/kg}$) pour le nourrisson et le jeune enfant, de 0.6 $\mu\text{mol/kg}$ (40 $\mu\text{g/kg}$) pour le grand enfant et de 0.5 $\mu\text{mol/kg}$ (30 $\mu\text{g/kg}$) pour l'adulte de sexe masculin.

La Commission de Nutrition Humaine du Comité Scientifique de la Communauté Européenne a, quant à elle, établi la prise quotidienne de référence de la population (PRI) pour de nombreux nutriments dont le cuivre (Tableau 8). Celle-ci est définie comme le besoin moyen (auquel s'ajoute 2 dérivations standard).

La « US National Academy of Sciences » a défini l'apport alimentaire quotidien sûr et adéquat estimé (ESADDI : Estimated Safe and Adequate Daily Dietary Intake) ; celui-ci est situé entre 0.4 à 0.6 mg/jour pour l'enfant de 0 à 6 mois, et entre 1.5 et 3 mg/jour pour l'adulte (Tableau 8).

Tableau 8 : Comparaison entre la prise quotidienne de référence de la population (PRI) et l'apport alimentaire quotidien sûr et adéquat estimé pour le cuivre (ESADDI) en fonction de l'âge d'après *M. Olivares et R. Uauy* (22).

Sujets étudiés	PRI en mg/j.	ESADDI en mg/j.
Enfant de 0 à 6 mois.	--	0.4 à 0.6
Enfant de 6 mois à 1 an	0.3	0.6 à 0.7
Enfant de 1 à 3 ans.	0.4	0.7 à 1.0
Enfant de 4 à 6 ans	0.6	1.0 à 1.5
Enfant de 7 à 10 ans	0.7	1.0 à 2.0
Enfant de 11 à 14 ans.	0.8	1.5 à 2.5
Enfant de 15 à 17 ans.	1.0	1.5 à 2.5
Adulte (de plus de 18 ans).	1.1	1.5 à 3.0
Femme enceinte.	1.1	--
Femme allaitant.	1.4	--

On constate (Tableau 8) que la valeur de la prise quotidienne de référence de la population (PRI) proposée par la Commission Européenne est constamment inférieure, pour le cuivre, à la valeur de l'apport alimentaire quotidien sûr et adéquat estimé (ESADDI) défini par la « US National Academy of Sciences ».

Toujours avec pour objectif l'émission de recommandations pour les minéraux (mais aussi les vitamines) (46), le comité joint de l'OMS et la FAO (Food and Agriculture Organisation of the United Nations) pour les additifs alimentaires (22) a défini la dose journalière admissible pour un nutriment (DJA ou ADI : Acceptable Daily Intake) (46) ; c'est la quantité d'un nutriment qui peut être ingéré chaque jour durant de nombreuses années et même toute une vie sans risque toxique. Cette valeur est calculée en déterminant chez l'animal ou si possible chez l'Homme la dose maximale de ce nutriment n'ayant pas d'effet toxique (NOAEL : highest No-Observed-Adverse Level). Quand il n'est pas possible d'établir ce taux, on peut utiliser la plus petite dose ayant entraîné un effet toxique (LOAEL : Lowest Observed-Adverse-Effect Level). Pour le calcul de la dose journalière admissible d'un nutriment (ADI), la dose maximale de métal sans effet toxique (NOAEL) ou la plus petite dose ayant entraîné un effet toxique (LOAEL) est divisée par un facteur de sécurité (SF) (46) permettant d'inclure une marge adéquate de sécurité. Ce facteur de sécurité tient compte à la fois de la variation de sensibilité entre les sujets, de l'incertitude résultant de l'extrapolation à l'Homme des résultats obtenus chez l'animal, de l'utilisation d'études à moyen terme comme représentatives d'une exposition chronique, de l'incertitude de marge entre la dose maximale de cuivre sans effet toxique (NOAEL) et la plus petite dose ayant entraîné un effet toxique (LOAEL), de l'importance des effets toxiques et enfin de l'existence d'effets bénéfiques contrebalançant les effets toxiques. Ce facteur de sécurité est le plus souvent de 100 lorsque la dose journalière admissible a été calculée à partir d'études de long terme réalisées chez l'animal car le Comité Expert joint de l'OMS et de la FAO a supposé que l'Homme est 10 fois plus sensible que l'espèce animale testée, et que les différences de sensibilité entre les individus peuvent varier de 1 à 10. Toutefois, si c'est une étude faite chez l'Homme qui a permis de calculer la dose journalière admissible (ADI), un facteur de sécurité de 10 seulement est alors inclus.

Ainsi, ce Comité Expert joint de l'OMS et de la FAO sur les additifs alimentaires avait proposé, dans son quatorzième rapport, une dose journalière maximale tolérable pour cuivre de 0.5 mg/kg. Pour calculer cette valeur, ce comité a considéré le cuivre comme élément essentiel. Les membres du comité ont appliqué un coefficient de sécurité de 10 à la dose maximale sans effet toxique de 5 mg/kg, cette dernière ayant toutefois été établie à partir d'études faites chez l'animal.

En 1982, ce même comité avait défini un apport provisionnel moyen tolérable journalier (PMTDI) de 0.5 mg/kg/jour. Cette valeur était issue d'une étude de 1972 sur les chiens de race Beagle qui n'avait pas été publiée à l'époque. Ces chiens avaient consommé du gluconate de

cuire à des doses de 3, 15, et 60 mg/kg/jour. Après 6 mois d'étude, deux animaux de chaque sexe et de chaque groupe (établis en fonction de la quantité de gluconate de cuivre ingérée chaque jour) ont été tués. C'est dans le foie, le cerveau et la rate que le cuivre s'était principalement accumulé. Après un an d'observation, des anomalies minimales de fonctionnement du foie avaient été mises en évidence chez un des chiens ayant reçu 60 mg/kg/jour de gluconate de cuivre. Ces modifications hépatiques ont disparu 12 semaines après l'arrêt de la prise de gluconate de cuivre. Il faut noter que cette étude n'avait pas tenu compte des différences de métabolisme entre le chien et l'Homme. La différence de réponse à un composé étranger (gluconate de cuivre ici), selon l'espèce considérée, complique les extrapolations des données de toxicologie animale à l'Homme. Pour extrapoler à l'Homme de façon fiable des études faites chez l'animal, il est nécessaire que l'espèce animale utilisée ait un métabolisme du cuivre aussi proche que possible de celui de l'Homme. Or, l'utilisation de chiens dans ce type d'étude n'est pas appropriée, car le chien est beaucoup plus sensible au cuivre que l'Homme et présente un métabolisme du cuivre différent de celui de l'être humain ; en effet, chez le chien, le cuivre n'est pas porté par l'albumine. De plus, la dose maximale sans effet toxique (NOAEL) déterminée par le Comité Expert joint de l'OMS et de la FAO était seulement valable pour le gluconate de cuivre qui est une substance que l'on ne trouve que rarement dans l'alimentation et l'eau. Il est fondamental de considérer sous quelle forme chimique le cuivre arrive dans la lumière intestinale car cela détermine la quantité de métal absorbé.

Aussi, lorsque l'on cherche à déterminer la dose maximale sans effet toxique (NOAEL), la plus petite dose ayant entraîné un effet toxique (LOAEL) ou l'apport de sécurité pour le cuivre, il est important de distinguer le cuivre ionique qui est la forme essentiellement présente dans l'eau ou dans les suppléments alimentaires en cuivre.

En 1995, Fitzgerald (47), conscient de l'importance des considérations précédentes, a recalculé la dose maximale de cuivre n'entraînant pas d'effet toxique (NOAEL) établie à partir de l'étude de 1972 chez le chien Beagle ; et il a affirmé qu'il existe une erreur dans la publication du Comité Expert joint de l'OMS et de la FAO. Cette valeur serait de 15 mg/kg/jour pour le gluconate de cuivre et non de 5 mg/kg/jour. La dose maximale sans effet toxique (NOAEL) pour le cuivre élément serait de 2.1 mg/kg/jour. Par conséquent, l'apport provisionnel moyen tolérable journalier (PMTDI) serait de 1.5 mg/kg/jour pour le gluconate de cuivre et de 0.21 mg/kg de poids corporel/jour de cuivre élémentaire.

cuivre, la concentration de ce métal peut être très élevée. De fortes teneurs en cuivre, dans l'eau de boisson, peuvent également être favorisées par des soudures de canalisations en cuivre (entraînant la formation d'oxydes et de carbonates) ou par la stagnation de l'eau dans les conduites.

Lorsque le cuivre est présent en quantité importante dans l'eau, il est responsable d'un goût particulier décrit comme métallique, amer et persistant. Ce goût est principalement perçu pour des doses de cuivre égales ou supérieures à 5mg/litre. Selon Béguin-Bruhin (22), les ions stables Cu^{2+} dissous dans l'eau seraient les principaux responsables de ce goût cuivré. Lorsque l'on considère de l'eau distillée, le goût apparaît dès 2.6 mg/l, de la même façon ce seuil est abaissé lorsque l'eau contient du dioxyde de carbone. Il faut cependant signaler qu'il existe une grande variabilité entre les individus concernant cette perception gustative. La qualité de l'eau influence aussi cette sensation, ainsi le seuil de perception du goût cuivré pourrait aller de 1 à 5 mg de cuivre/litre d'eau selon les circonstances (22).

Par ailleurs, le cuivre présent à des concentrations supérieures à 1 mg/l pourrait donner une coloration bleutée à l'eau. Des dépôts bleutés sur les parois des appareils sanitaires peuvent cependant apparaître pour de très faibles concentrations en cuivre dans l'eau ; ce sont alors un certain débit de l'eau (goutte à goutte) associé à d'autres éléments (matière constituant les appareils sanitaires, température ...) qui permettent ce dépôt.

Enfin, la concentration en cuivre d'une eau peut varier, à tout instant, en fonction du débit de l'eau, de la durée de stagnation dans les conduites, de la qualité de l'eau et de sa température (intérêt des robinets intégrateurs). Dans les chauffe-eaux en cuivre où l'eau stagne et est chauffée, les concentrations du métal peuvent ainsi être très élevées et rendre l'eau chaude du robinet impropre à la consommation alimentaire.

3.2. Recommandations et réglementations internationales pour l'eau de boisson.

Plusieurs organismes nationaux ou internationaux ont émis des recommandations et des réglementations sur la teneur en cuivre des eaux de boisson (49). Ces valeurs, proposées ou imposées, ont été définies à partir de considérations et d'arguments qui peuvent être très différents d'une organisation à une autre (Tableau 9). Les teneurs en cuivre définies par différents organismes et les réflexions qui ont permis d'aboutir à de telles valeurs vont maintenant être abordées.

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des prises maximales de cuivre par jour pour l'adulte déterminées par différents organismes de Santé Publique *d'après M. Olivares et R. Uauy (22)*.

Organismes de Santé.	Limites supérieures quotidiennes.	Observations.
OMS et FAO.	0.5 mg de cuivre apporté par l'eau ou l'alimentation par kg de poids corporel.	Basé sur la NOAEL de 5 mg/kg obtenu chez le chien.
US National Academy of Sciences.	10 mg de cuivre au total apporté par l'eau ou l'alimentation.	Au dessus de cette dose, il existe de gros risques de nausées et vomissements.
Commission Européenne.	10 mg de cuivre au total apporté par l'eau ou l'alimentation.	Au dessus de cette dose, il existe de gros risques de nausées et vomissement.

3. LES RECOMMANDATIONS ET LES REGLEMENTATIONS INTERNATIONALES POUR LA TENEUR EN CUIVRE DE L'EAU DE BOISSON.

La concentration en cuivre initialement présent dans l'eau de boisson est faible voire même nulle ; mais dans certaines conditions, cette concentration peut s'accroître. Dans un premier temps, les conditions conduisant à l'augmentation du taux de cuivre dans l'eau vont être rappelées ; ensuite les recommandations ou réglementations internationales pour les concentrations en cuivre de l'eau de boisson seront répertoriées.

3.1. Circonstances favorisant l'augmentation de la concentration en cuivre de l'eau de boisson.

La concentration en cuivre d'une eau sortant de l'usine de traitement est très faible ; mais elle peut augmentée ensuite, tout particulièrement lors du passage de l'eau dans des canalisations en cuivre (Cf. chapitre I). La qualité de l'eau et en particulier , la minéralisation, le pH et la dureté de l'eau peuvent, en effet, favoriser la corrosion des conduites en cuivre et ainsi augmenter la teneur en cuivre de l'eau. Ainsi, lorsque l'on est en présence d'une eau acide (pH inférieur à 6.5) et très douce (TH et TAC inférieurs à 2°F) conduite par des canalisations en

3.2.1. Aux Etats Unis d'Amérique.

Historiquement, le « U.S. Public Health Service » avait proposé, en 1926, une limite de 0.2 mg de cuivre par litre d'eau de boisson ; ce taux a été remplacé, en 1942, par une valeur totalement différente de 3 mg/l. Ce dernier taux a, quant à lui, été annulé en 1962 au profit d'une nouvelle limite de 1 mg/l proposée en raison du goût cuivré de l'eau au dessus de ce chiffre (47).

Puis, la « US Environmental Protection Agency » a émis, en 1991, des mesures de sécurité pour l'eau de boisson (22). Ainsi, la concentration maximale admise en cuivre dans l'eau du robinet ayant stagné 6 heures dans les tuyauteries est de 1.3 mg/l. Le calcul a été réalisé à partir d'une publication de 1957 de Wyllie J. qui rapportait des symptômes gastro-intestinaux dans un groupe de femmes ayant consommé un cocktail préparé dans un shaker en cuivre. Les taux de cuivre responsables de ces symptômes n'ont pas été mesurés précisément dans le cocktail bu par ces femmes, mais après réalisation du même cocktail dans les mêmes conditions. Les taux de cuivre ingérés variaient ainsi de 5.3 à 32 mg. La valeur de 5.3 mg a donc été retenue comme la plus petite dose entraînant un effet toxique (LOAEL) par la « US Environmental Protection Agency » qui a ensuite considéré qu'un sujet normal buvait 2 litres d'eau par jour et qui a affecté un facteur de sécurité de 2. Le calcul effectué est donc le suivant : $[(5.3 \text{ mg/jour})/(2\text{l/jour})]/2 = 1.3 \text{ mg/l}$.

3.2.2. L'Organisation Mondiale de la Santé.

On retrouve également dans des documents anciens de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) datant de 1958 et 1984, une recommandation de 1 mg de cuivre par litre d'eau de boisson. Ce chiffre avait, lui aussi, été déterminé à partir de considérations sur le goût et la couleur donnés par le cuivre présent en quantité importante dans l'eau de boisson.

En 1993, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié des directives provisoires pour la qualité de l'eau de boisson. Cette nouvelle limite provisoire pour la teneur en cuivre dans l'eau de boisson définie par l'OMS est de 2 mg/litre (50, 51).

Ce même organisme a inclus le cuivre dans le groupe des agents chimiques ayant des conséquences pour la santé au même titre que d'autres métaux lourds tels que le plomb et l'arsenic. Tous les autres composants de ce groupe ne sont pas indispensables au bon fonctionnement de l'organisme, et sont reconnus comme toxiques pour l'Homme.

Avant cette publication, l'OMS considérait plutôt le cuivre pour le goût ou la couleur donné à l'eau. Ce changement de classification concernant le cuivre proviendrait (22) des cas de cirrhoses décrites chez de jeunes enfants en Bavière, et des recherches faites chez les chiens Beagle. De plus, comme le cuivre a un seuil gustatif admis (5mg/l) supérieur à la dose recommandée de 2 mg/l, l'OMS l'a inclus dans la liste des éléments chimiques ayant des conséquences pour la santé.

Pour calculer cette valeur limite de 2 mg/l, l'OMS s'est servie de l'apport provisionnel moyen tolérable journalier (PMTDI) de 0.5 mg/kg proposé par le Comité Expert joint de l'OMS et de la FAO sur les additifs alimentaires, et de l'hypothèse selon laquelle 10% au plus du cuivre ingéré proviendrait de l'eau de boisson. Ainsi, pour un adulte de 60 kg de poids corporel, la dose maximale de cuivre pouvant être ingérée quotidiennement est 30 mg dont 3 mg apporté par l'eau de boisson. Comme un adulte absorbe en moyenne 2 litres d'eau par jour, on obtient la valeur limite de 1.5 mg de cuivre par litre d'eau qui a alors été arrondie à 2 mg/l.

Cependant, étant donné la publication de Fitzgerald en 1995 selon laquelle la valeur de l'apport provisionnel moyen tolérable journalier (PMTDI) de 0.5 mg/kg proposé par le Comité Expert joint de l'OMS et de la FAO sur les additifs alimentaires est fautive, l'OMS a considéré la teneur maximale en cuivre proposée pour l'eau de boisson comme provisoire (22).

3.2.3. La Commission Européenne.

La Commission Européenne avait, quant à elle, proposé, en 1980, dans la directive 80/778/EEC une concentration de 0.1mg de cuivre par litre d'eau à la sortie de l'usine de traitement des eaux et de 3 mg/l après 12 heures de stagnation dans les conduites et avait inclus le cuivre dans la liste des éléments indésirables à des taux excessifs.

Toutefois, à la suite de l'émission, en 1993, par l'OMS, de recommandations pour la teneur en cuivre dans l'eau de boisson, la Commission Européenne (22) a décidé de revoir les directives de 1980 et a proposé une nouvelle valeur de 2 mg/l d'eau. De plus, le cuivre a également été enlevé de la liste des éléments indésirables, à des taux excessifs, et a été inclus, comme l'avait fait l'OMS, dans une liste de substances ayant des conséquences pour la santé au même titre que le plomb et l'arsenic. La Commission Européenne propose toutefois de revoir ce taux dans l'avenir en fonction des études faites sur la toxicité du cuivre.

Le 3 novembre 1998 paraissait au Journal Officiel des Communautés Européennes, la directive 98/83/CE relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Dans celle-ci, on retrouve la même valeur provisoire de 2mg de cuivre par litre d'eau de boisson.

3.2.4. Aux Pays-Bas.

L'Institut National de Santé Publique et de Protection Environnementale de la Hollande recommande un apport provisionnel moyen tolérable journalier (PMTDI) pour le cuivre de 0.17 mg/kg/jour. Cette valeur est basée sur une publication de 1989 de Janus et ses collaborateurs (47) dans laquelle il est mentionné que « l'apport quotidien total de cuivre pour un adulte ne doit pas dépasser 10 mg ». A partir de ces chiffres, l'Institut National a émis une directive pour l'eau de boisson de 0.6 mg de cuivre par litre.

3.2.5. En France.

Le décret 89-3 du 3 janvier 1989 classe le cuivre parmi les substances indésirables et fixe sa limite supérieure à 1 mg/l pour l'eau de boisson. La directive européenne 98/83/CE du 3 novembre 1998 doit être traduite en droit français avant le 3 novembre 2000, elle modifiera alors le précédent décret et fixera donc une valeur provisoire, pour le cuivre contenu dans l'eau de boisson, de 2 mg/l.

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des teneurs maximales en cuivre dans l'eau de boisson admises par différents organismes de Santé Publique *d'après M. Olivares et R. Uauy (22)*.

Organismes de Santé.	Limites supérieures quotidiennes.	Observations.
Organisation Mondiale de la Santé.	2 mg de cuivre par litre d'eau de boisson.	Basé sur le PMTDI de 0.5 mg/kg/j et en estimant que 10% au plus du cuivre est apporté par l'eau de boisson.
Commission Européenne.	2 mg de cuivre par litre d'eau de boisson.	Non établies de façon définitive.
US Environmental Protection Agency.	1.3 mg de cuivre par litre d'eau de boisson.	Basé sur le LOAEL de 5.3 mg chez l'Homme, sur une ingestion de 2 litres d'eau par jour et sur un facteur de sécurité de 2.
France.	1 mg de cuivre par litre d'eau de boisson.	Valeur issue du décret 89-3 du 3 janvier 1989.
Institut National de Santé Publique et de Protection Environnementale des Pays-Bas.	0.6 mg de cuivre par litre d'eau de boisson.	Basé sur le PMTDI de 0.17 mg/kg/jour.

CHAPITRE V : ETUDE SUR LES EFFETS DU CUIVRE CONTENU DANS L'EAU DE BOISSON.

En Limousin, il existe une Commission de l'Eau, au sein de l'Union Professionnelle Régionale des Médecins Libéraux (UPRML). Une étude épidémiologique sur les effets du cuivre contenu dans l'eau de boisson, suivie d'un rapport à la Direction Régionale de la Santé, ont été réalisés conjointement par l'UPRML et la DDASS de la Haute Vienne (4).

Dès les années 1970, le Docteur Vigué, médecin généraliste du sud de la Haute Vienne, constate que plusieurs de ses patients se plaignent de « maux d'estomac ». Il cherche à expliquer ces symptômes et constate alors que les sujets vivant dans une région au sol granitique ont beaucoup plus de plaintes gastriques que ceux demeurant à quelques kilomètres de là sur un sol calcaire. De plus, ce même médecin constate que le fait de boire de l'eau minérale embouteillée semble stopper les symptômes.

L'eau de la région granitique est acide, agressive pour les métaux et donc corrosive pour les canalisations (Cf. chapitre I). Une inspection, par les services de la DDASS, du réseau en eau potable de cette même région granitique a montré que peu de canalisations sont en plomb, certaines sont constituées de fonte (dont la corrosion conduit à une coloration « rouille » de l'eau) mais la plupart des conduites sont en cuivre.

L'analyse de l'eau de cette région n'a pas permis de mettre en évidence d'anomalie bactériologique ou de contamination par des pesticides. Les concentrations en différents métaux lourds tels que le plomb, le fer, le zinc, l'arsenic et le cadmium étaient faibles et conformes aux recommandations de l'OMS. En revanche, la teneur en cuivre de cette eau était élevée et pouvait varier entre 1 et 6 mg/litre selon la durée du séjour dans les canalisations (dosages réalisés par le Laboratoire de Contrôle des Eaux de la Ville de Limoges dépendant de la DRASS et de la Direction Générale de la Santé). Le cuivre a donc été suspecté comme pouvant participer à ces troubles digestifs décrits par la population ; et ceci a conduit, entre 1994 et 1998, à la réalisation d'une étude sur les effets du cuivre contenu dans l'eau de boisson.

L'étude a d'abord comporté une pré-enquête (cohorte rétrospective) sur un échantillon réduit de la population. Elle cherchait à déterminer si la population vivant sur un territoire avec une eau contenant des taux élevés de cuivre (Commune 1 (Dournazac) : eau peu minéralisée, 90% des conduites en cuivre, taux de plomb inférieur à 10 µg/l) présentait plus de plaintes somatiques qu'une population vivant à proximité mais consommant une eau à faible concentration en cuivre et minéralisée (Commune 2 (Limoges)).

Des habitants de ces deux communes (60 personnes dans chaque commune) ont été interrogés. Les sujets étaient retenus s'ils étaient âgés de plus de 18 ans, consommaient de l'eau du robinet, ne présentaient pas de pathologies digestives connues (pathologies œso-gastriques, colopathies, atteintes vésiculaires), ne prenaient pas de traitement médicamenteux pouvant entraîner des symptômes gastro-intestinaux (AINS, Corticoïdes), ne fumaient pas et ne consommaient pas plus de 50 ml d'alcool par jour.

Entre les sujets des deux communes (l'une cas : commune 1, l'autre témoin : commune2), il n'y avait pas de différence d'âge, de sexe, et d'habitude d'utilisation de l'eau du robinet.

Une analyse statistique des résultats, à l'aide d'un logiciel informatique, a permis d'arriver aux conclusions suivantes : l'échantillon sélectionné dans la population de Dournazac présentait plus de manifestations gastriques que l'échantillon sélectionné dans la population de Limoges (RR=10 (1.32 – 75.6), p=0.01).

Les résultats de cette pré-enquête ont permis de réaliser, dans un second temps, une enquête sur un nombre plus important de sujets et sur toute l'étendue du territoire de la Haute Vienne (Annexe 4).

Un questionnaire a été élaboré à partir des plaintes répertoriées lors de la pré-enquête, il regroupait plusieurs catégories de questions (Annexe 5) et il a été confié à des enquêteurs non informés sur les problèmes à étudier.

Les individus étaient inclus dans l'étude s'ils étaient âgés de plus de 18 ans, consommaient de l'eau du robinet et comme dans la pré-enquête ils ne devaient pas présenter de pathologie digestive connue, pas prendre de médicaments gastrottoxiques, pas fumer, ni boire plus de 50 ml d'alcool par jour.

Après recueil des questionnaires et classement des adresses, trois groupes d'individus ont été initialement créés : le premier (714 personnes) comprenant les sujets consommant une eau agressive (pH inférieur à 6), le second (1354 personnes) avec les personnes utilisant une eau

minéralisée (pH supérieur à 6.5) et le troisième (357 personnes) avec les sujets consommant une eau mixte (agressive et minéralisée). Pour des raisons d'homogénéité de groupes, le troisième n'a pas été traité statistiquement. Après triage des questionnaires selon les critères d'exclusion vus précédemment, les effectifs de chaque groupe sont devenus 429 pour le premier et 885 pour le second.

Pour l'item « poids sur l'estomac » retenu après la pré-enquête, une étude de sémantique a été faite auprès des médecins du département afin de préciser la signification médicale de cette plainte. Pour 57 % des médecins ayant répondu (51 médecins sur 69 contactés ont répondu) cet item évoque une affection gastrique, pour 20 % une affection psychiatrique, pour 12 % une affection intestinale et pour 12% une autre affection.

Une analyse statistique des résultats a été réalisée informatiquement.

Tout d'abord, une analyse comparative de l'âge des sujets inclus dans chaque groupe (test t de Student pour séries non appariées) a été réalisée et a fait apparaître une différence d'âge significative, puisque la moyenne d'âge des sujets du premier groupe est de 52 ± 18 ans et celle du second groupe est de 38 ± 18 ans. Cette différence provient du fait que les communes où l'eau est agressive, ont une population significativement plus âgée que les communes où l'eau est minéralisée. Aussi : « dans le souci d'éviter le biais de l'âge pour le traitement statistique (en particulier pour les pathologies), une étude a été menée conjointement sur deux sous-groupes représentatifs de chaque échantillon. L'étude statistique entre ces deux sous-groupes ne présentait pas de différence significative avec celle réalisée sur les deux échantillons étudiés dans leur globalité » (4).

L'analyse statistique a porté sur les différents symptômes (gastriques, intestinaux, urinaires et cutanés) répertoriés grâce au questionnaire.

Au niveau gastrique, quatre items ont été traités : « sensation désagréable », « brûlures d'estomac », « poids sur l'estomac » et « envie de vomir ». L'analyse statistique a montré que les sujets se plaignant d'un « poids sur l'estomac » étaient plus nombreux dans les communes où l'eau est agressive pour les métaux, que dans les communes avec une eau plus minéralisée (RR=1.79 (1.28 – 2.51), $p=0.0009$). Pour les autres items étudiés au niveau gastrique ou intestinal (douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée), il n'a pas été noté de différence significative entre les deux populations.

Sur le plan cutané, un seul item « démangeaisons » a été étudié, et il existe une différence significative entre les sujets exposés à une eau chargée en cuivre et les individus non exposés à ce métal ; ce sont les personnes non exposées qui se plaignent de démangeaisons.

Cette étude met donc en évidence, d'une manière significative, plus de douleurs gastriques dans le groupe consommant une eau peu minéralisée. Ceci a conduit l'UPRML du Limousin à proposer « une surveillance du taux de cuivre dans les eaux de boisson de manière à ce que celui-ci ne dépasse pas le taux de 0.5 mg/l, après 12 heures de stagnation dans les canalisations et au point de mise à la disposition du consommateur. La concentration à partir de laquelle nous avons observé un accroissement des troubles digestifs est voisine de 1 mg/l. » (4). Les solutions proposées par l'UPRML pour permettre de diminuer les concentrations de cuivre dans l'eau sont les suivantes :

- informations des pouvoirs publics et tout particulièrement des élus locaux sur ce facteur de risque pour la santé.
- neutralisation des eaux agressives par leur traitement (en particulier surveillance du pH de l'eau).
- études de la composition et de la stabilité chimique des tuyaux d'alimentation en eau.

A la suite de la présentation du rapport, les membres de la Direction Générale de la Santé ont demandé à l'UPRML et à la DDASS de la Haute Vienne de réaliser une nouvelle étude en 2002. Cette future étude aura pour objectif de savoir si, après un changement de qualité de l'eau de distribution communale, les habitants présentent ou non les mêmes plaintes gastriques.

Chapitre VI : DISCUSSION ET CONCLUSION.

L'étude de l'Union Professionnelle Régionale des Médecins Libéraux du Limousin rapportée dans le chapitre précédent est une enquête épidémiologique basée sur un questionnaire. Ce type d'étude est intéressant en ce sens qu'il permet d'analyser un problème de santé publique, et qu'il présente un avantage de faisabilité car il est seulement demandé aux individus participants de bien vouloir se soumettre à un questionnaire. Il n'existe donc pas de contraintes importantes pour les sujets participants, et ceci permet donc de réaliser une enquête sur un grand échantillon de la population.

Les critères d'inclusion définis lors de cette enquête sont : un âge supérieur à 18 ans, la consommation de l'eau du robinet, l'absence de prise de médicaments gastro-toxiques, l'absence de tabagisme et une consommation d'alcool inférieure à 50 ml par jour. Ces critères sont donc bien définis, mais on peut toutefois imaginer qu'il reste une possibilité d'apparition de biais.

D'une part, un biais lié au mode de vie pourrait exister. On constate, en effet, que lors de la pré-enquête, la population de Dournazac est comparée à la population de Limoges ; de même que dans l'enquête, on remarque que les communes possédant une eau minéralisée se situent, le plus souvent, à proximité de Limoges (Annexe 4). On peut alors se poser la question de savoir si les individus, vivant à proximité ou dans une grande ville telle que Limoges, ont les mêmes habitudes de vie (activité professionnelle, mode et type d'alimentation, stress) que ceux vivant dans des communes plus rurales. Des modes de vie différents peuvent-ils être à l'origine de pathologies différentes ?

D'autre part, il est nécessaire pour être inclus dans l'étude de consommer de l'eau du robinet. Quel est le type de consommation de cette eau ? Préparation des boissons du petit déjeuner (thé, café ou boisson lactée), préparations des plats consommés chaque jour et également quantité bue en dehors et durant les repas. Dans l'enquête, le type de consommation d'eau a été précisé ainsi que l'utilisation de la première eau du matin. Toutefois, la quantité d'eau bue quotidiennement n'a, quant à elle, pas été répertoriée. Il serait également intéressant de savoir si certains sujets utilisent l'eau chaude du robinet pour préparer des boissons telles que le thé ou le café, car la concentration en cuivre peut augmenter avec la température de l'eau (Cf. chapitre IV).

Un autre élément de cette étude, d'ailleurs bien précisé par les auteurs, est la subjectivité des réponses au questionnaire ; en effet, plusieurs items ne sont pas vérifiables. La quantité d'alcool consommée quotidiennement est-elle bien évaluée par les individus ? L'opinion envers les élus locaux peut-elle influencer les plaintes somatiques ? Cependant, on peut penser que, dans le cas d'un mécontentement de la population envers la municipalité, les plaintes seraient plus disparates et il n'apparaîtrait alors pas de différence significative pour une doléance précise comme l'item « poids sur l'estomac ».

Par ailleurs, on peut noter que le questionnaire (Annexe 5) oriente vers la relation eau de boisson – manifestations fonctionnelles.

Enfin, si l'item « poids sur l'estomac » évoque une affection gastrique pour 57% des médecins, a-t-il la même signification douloureuse pour tous les sujets interrogés ?

Comme nous venons de le voir, il ressort de cette enquête une prévalence plus forte de douleurs gastriques (« poids sur l'estomac ») dans le groupe consommant une eau plus riche en cuivre. Dans la littérature médicale mondiale, il existe quelques publications abordant ce sujet. Les premières descriptions de malaises gastro-intestinaux induits par un taux de cuivre élevé contenu dans une boisson datent des années 1950. En 1957, Wyllie (14) a rapporté un épisode de symptômes gastro-intestinaux aigus chez des femmes ayant consommé un cocktail contaminé par du cuivre provenant d'un shaker de préparation. La concentration en cuivre du liquide ingéré était alors de 200 mg/l et avait entraîné chez ces femmes une intoxication aiguë. D'autres cas d'intoxications aiguës par le cuivre contenu dans des boissons ont été décrits pour des teneurs en cuivre allant de 30 à 200 mg/l.

En 1984, Kenneth et ses collaborateurs (38) ont publié le cas d'une famille présentant des douleurs abdominales et des vomissements quelques minutes après l'absorption de l'eau du robinet de la maison et ceci tout particulièrement le matin (l'eau ayant stagné dans les canalisations durant plusieurs heures). Les dosages du cuivre ont révélé des taux de l'ordre de 8 mg/l dans l'eau du domicile prélevée le matin. Ici, nous sommes donc plutôt en présence d'un cas d'intoxication à répétition.

Plus récemment (1998), L. Knobeloch et ses collaborateurs (39) ont rapporté plusieurs cas de symptômes gastro-intestinaux pouvant être attribués au cuivre contenu en excès dans l'eau de boisson. Tout d'abord, ils ont publié le cas d'une femme ayant présenté, 2 mois après un déménagement, des troubles associant une diarrhée, des nausées, des douleurs abdominales et une perte de poids. Ces symptômes étaient, en fait, dus à une teneur en cuivre élevée dans l'eau bue par cette personne (2.6 mg/l).

Les mêmes auteurs ont publié (39) une étude réalisée dans un village de bungalows du Wisconsin où les vacanciers se plaignaient, durant leur séjour, de douleurs à type de crampes épigastriques, nausées, éructations, ballonnements abdominaux et diarrhées inhabituelles. Ces plaintes ont également été attribuées au cuivre présent en excès dans l'eau de boisson.

Dans ce même état du Wisconsin, une enquête épidémiologique a révélé que des sujets consommant à long terme une eau contenant plus de 1.3 mg de cuivre par litre présentaient significativement plus de crampes abdominales, nausées et/ou diarrhées que des individus ne consommant pas cette eau.

Cette dernière enquête est assez proche de celle réalisée en Limousin, car elle cherche à étudier le retentissement d'une exposition chronique à une eau chargée en cuivre. Comme en Haute Vienne, la région étudiée par L. Knobloch et ses collaborateurs (39) possède une eau très douce. Les données analysées ont, elles aussi, été recueillies à l'aide d'un questionnaire. Il a également été retrouvé un accroissement des plaintes gastro-intestinales lorsque la concentration en cuivre dans l'eau de boisson est élevée.

Le cuivre, présent dans l'eau de boisson, paraît donc irritant pour les muqueuses gastriques et intestinales ; et ce serait principalement sous la forme d'ions métalliques qu'il aurait cet effet. L. Knobloch (39) signale que la plupart du cuivre contenu dans les aliments serait présent sous forme organique complexée et peu irritante. En revanche, l'ingestion d'aliments et surtout d'une eau contenant de fortes concentrations en cuivre ionique dissout entraînerait des troubles gastro-intestinaux par effet irritant du cuivre sur les muqueuses gastrique et intestinale.

On peut alors imaginer que les mécanismes de toxicité du cuivre sur la muqueuse gastrique pourraient être de deux origines. D'une part, le cuivre, sous forme ionique, entrant et s'accumulant directement dans les cellules de la muqueuse, pourrait entraîner une altération cellulaire par surcharge. D'autre part, il est démontré que le cuivre a une action anti-inflammatoire (Cf. Chapitre III) faisant intervenir plusieurs éléments dont celui de la modulation de la synthèse des prostaglandines (il diminuerait la synthèse des PGE_2 , et augmenterait celle des PGF_2). Comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le cuivre pourrait inhiber cette formation gastrique de prostaglandines protectrices pour la muqueuse de l'estomac. Ce mécanisme pourrait donc être également à l'origine de la toxicité digestive du cuivre.

D'autres effets toxiques du cuivre, consommé en excès de façon chronique, ont été rapportés.

Ce sont essentiellement des cas de cirrhoses infantiles associées au cuivre qui ont été décrits en Inde, mais aussi plus sporadiquement en Europe, aux Etats Unis d'Amérique, en Amérique du Sud, en Asie et en Australie (Cf. chapitre III).

En Inde, durant les années 1970, cette pathologie était la quatrième cause de décès des enfants avant l'âge scolaire. Plusieurs hypothèses étiologiques ont été émises dont celle d'une susceptibilité génétique de certains enfants. De multiples études montrent que cette cirrhose apparaît principalement chez des enfants alimentés, le plus souvent, très précocement (avant l'âge de 3 mois) par du lait de vache conservé dans des récipients contenant du cuivre. Le lait capte très facilement ce métal entraînant des concentrations de cuivre de l'ordre de 100 µmol/l dans le lait de vache. Après des campagnes de prévention de cette cirrhose des enfants indiens basées sur les recommandations pour la préparation des biberons, durant les années 1980, l'incidence de cette maladie a considérablement diminué.

Dans les autres pays du monde où des cas de cirrhoses infantiles associées au cuivre ont été décrits, les enfants atteints bénéficiaient, le plus souvent, d'un allaitement artificiel préparé à l'aide d'une eau contaminée par le cuivre (les concentrations en cuivre de l'eau pouvaient varier de 0.05 à 6.8 mg/l). Même s'il existe une susceptibilité génétique de certains enfants envers le cuivre (cette susceptibilité paraissant très possible en particulier pour des concentrations en cuivre très faibles telles que 0.05 mg/l), le cuivre semble néanmoins le facteur déclenchant de cette affection.

Comme cela a été précisé précédemment (Cf. Chapitre IV), le nourrisson stocke la plus grande partie du cuivre corporel au niveau hépatique, et il existe une immaturité de son organisme pour l'élimination du cuivre apporté en excès. Ceci permet d'expliquer la plus grande fragilité hépatique des nourrissons envers le cuivre.

Bien que rare, cette cirrhose infantile associée au cuivre doit être évoquée comme diagnostic différentiel de toute affection hépatique inexplicée chez l'enfant. En effet, un traitement par D-Pénicillamine mis en route précocement permettrait la survie de ces enfants.

Différents organismes mondiaux de santé publique ont proposé des concentrations maximales en cuivre dans l'eau de boisson (Cf. chapitre IV).

La US Environmental Protection Agency aux Etats Unis recommande une concentration maximale admise pour le cuivre dans l'eau du robinet ayant stagné 6 heures de 1.3 mg/l. L'OMS propose une limite provisoire pour la teneur en cuivre de l'eau de boisson de 2 mg/l. Cette valeur est considérée comme provisoire depuis 1993 car les bases du calcul sont discutables, voire même erronées. Par ailleurs, l'OMS classe le cuivre dans le groupe des

agents chimiques ayant des conséquences pour la santé au même titre que des métaux lourds tels que le plomb et l'arsenic. Tous les autres éléments de ce groupe ne sont pas indispensables au fonctionnement normal de l'organisme et sont reconnus comme toxique pour l'Homme.

Le Comité Scientifique de la Commission Européenne avait initialement proposé en 1980 une concentration de 0.1 mg de cuivre par litre d'eau à la sortie de l'usine de traitement des eaux et de 3 mg/l après 12 heures de stagnation dans les conduites et avait inclus le cuivre dans la liste des éléments indésirables à des taux excessifs. Puis, en 1993, la Commission Européenne a revu ces chiffres et a alors proposé une valeur maximale pour le cuivre dans l'eau de boisson de 2 mg/l. Cette valeur est provisoire dans l'attente d'études complémentaires.

En France, dans le décret 89-3 du 3 janvier 1989, la valeur maximale pour le cuivre dans l'eau est fixée à 1mg/l.

Aux Pays Bas, l'Institut National de Santé Publique et de Protection Environnementale de la Hollande fixe la teneur maximale en cuivre pour l'eau de boisson à 0.6 mg par litre.

Comme cela vient d'être précisé, les recommandations et les réglementations sur les concentrations en cuivre autorisées dans l'eau de boisson peuvent donc être très différentes d'un pays à l'autre et d'un organisme de Santé Publique à un autre.

Un élément semble toutefois important : la concentration en cuivre d'une eau transportée dans les canalisations en cuivre est influencée par la qualité même de cette eau. Ainsi une eau peu minéralisée, acide (pH inférieur à 6.5) et très douce (TH et TAC inférieurs à 2°F), comme celle retrouvée sur une partie du territoire du Limousin, a toutes les chances de se charger fortement en cuivre (concentrations supérieures à 1 mg/l). Une eau plus minéralisée et moins agressive pour le cuivre ne se chargera pas en cuivre (concentrations en cuivre inférieures à 0.5 mg/l). Il semble donc essentiel de rendre l'eau moins agressive pour le cuivre. Ceci peut être réalisé par traitement de l'eau. Le principe de ce traitement repose sur l'addition d'ions calcium Ca^{2+} et d'ions magnésium Mg^{2+} dans l'eau afin de la rendre moins douce (TH et TAC compris entre 10 et 15°F)¹ et ainsi moins agressive pour le métal. Cette neutralisation n'aurait pas de conséquence sur les qualités gustatives de l'eau, et elle permettrait d'obtenir une eau douce qui garde un bon potentiel lavant. Cette notion importante de neutralisation des eaux agressives permet donc de déboucher sur des propositions pour la prévention des effets du cuivre contenu dans l'eau de boisson.

Il est nécessaire d'informer les élus locaux des régions possédant une eau agressive pour les métaux de ces effets possibles du cuivre et des moyens de neutralisation de l'eau.

¹ Une eau dure a un TH supérieur à 20°F.

Ce traitement a, malheureusement, un coût et il est sûrement réalisable pour de grandes communes, mais plus difficile à mettre en place dans de petites unités de traitement des eaux.

La prévention de cette exposition au cuivre passe aussi par l'information. Celle-ci pourrait être apportée par les médecins généralistes, qui ont une mission de prévention et d'information de la population. Ainsi, on pourrait conseiller aux sujets, vivant dans des régions où l'eau est acide et très douce, de ne pas utiliser l'eau du robinet pour la préparation des biberons et de ne pas conserver ou faire chauffer l'eau dans des récipients en cuivre. Même si, la plupart des familles utilise une eau embouteillée et adaptée pour la préparation des biberons des bébés, certaines mères peuvent être tentées, par souci d'économie, d'utiliser l'eau de distribution communale. Ceci plaide aussi, comme d'ailleurs beaucoup d'autres arguments, en faveur de l'allaitement maternel des nouveaux nés. Toujours sur le plan pédiatrique, il faut savoir évoquer une cirrhose infantile associée au cuivre dans le diagnostic différentiel des cirrhoses inexplicables de l'enfant.

Il serait également important de demander à la population de ne pas utiliser la première eau, tirée le matin ou après plusieurs heures de stagnation, à des fins alimentaires (boisson, préparation de boisson ou cuisson des aliments) et de ne pas boire l'eau chaude du robinet. Enfin, il faut savoir évoquer une présence excessive de cuivre dans l'eau lors du diagnostic différentiel de troubles gastro-intestinaux de l'enfant et de l'adulte.

CONCLUSION

Le cuivre est un nutriment essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. Il intervient, en particulier, dans de nombreuses enzymes cellulaires en raison de ses propriétés oxydo-réductrices. Des déficits en cuivre ont été décrits soit par carence d'apport ou d'absorption, soit par trouble génétique de son utilisation (maladie de Menkès).

Il existe également, chez l'Homme et l'animal, des descriptions d'effets toxiques liés au cuivre : anomalie génétique du métabolisme du cuivre (maladie de Wilson), intoxications aiguës ou chroniques pouvant survenir par voie aérienne ou orale. Dans plusieurs pays, des cas de cirrhoses infantiles ont été décrits ; ceux-ci pourraient être favorisés par une susceptibilité de certains enfants à un excès de cuivre contenu dans le lait ou l'eau servant à préparer les biberons.

Dans l'eau de boisson, la présence de cuivre sous forme ionique pourrait être responsable de désordres gastro-intestinaux. Ce cuivre ionique dans l'eau de boisson provient, le plus souvent, de la corrosion de canalisations en cuivre. En présence d'une eau acide et très douce, agressive pour les métaux, il existe, en effet, un passage de cuivre dans l'eau. L'étude réalisée en Limousin a montré qu'il existait plus de plaintes gastriques chez les sujets consommant cette eau chargée en cuivre.

Tout ceci conduit donc à proposer, dans l'attente d'une neutralisation de cette eau par traitement, une information du public.

Les médecins généralistes, qui ont une mission de prévention et d'information du public, pourraient donc donner quelques conseils pour l'utilisation de l'eau, aux individus vivant dans les régions possédant une eau agressive. Ces conseils sont essentiellement basés sur le fait qu'il est important de ne pas préparer l'alimentation des bébés avec une telle eau, qu'il ne faut pas conserver ou chauffer cette eau dans des récipients en cuivre, et qu'il ne faut pas utiliser, à des fins alimentaires, l'eau chaude du robinet ou l'eau ayant stagné dans les canalisations en cuivre.

ANNEXES

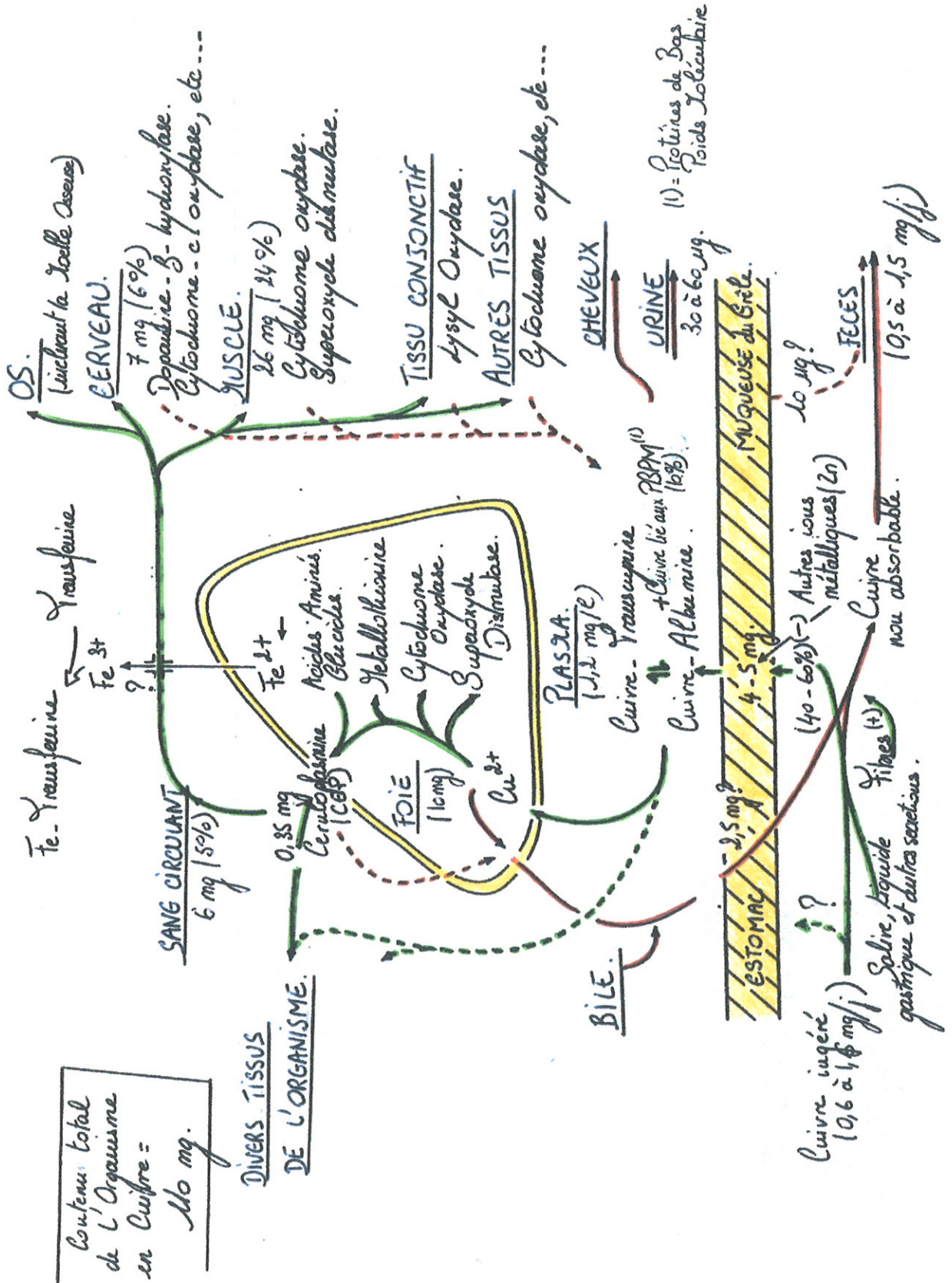
- Annexe 1 : Classification périodique des éléments. p. 110
- Annexe 2 : Concentrations en cuivre de certains aliments d'après Davis et Mertz (5). p. 111
- Annexe 3 : Biochimie et métabolisme du cuivre alimentaire chez l'Homme adulte d'après Linder MC. et Hazegh-Azam M. (8). p.113
- Annexe 4 : Carte des communes concernées par l'enquête de l'UPRML (4). p.114
- Annexe 5 : Questionnaire de l'étude sur les effets du cuivre contenu dans l'eau de boisson (4). p.115

Annexe 2 : Concentrations en cuivre de certains aliments d'après Davis et Mertz (5).

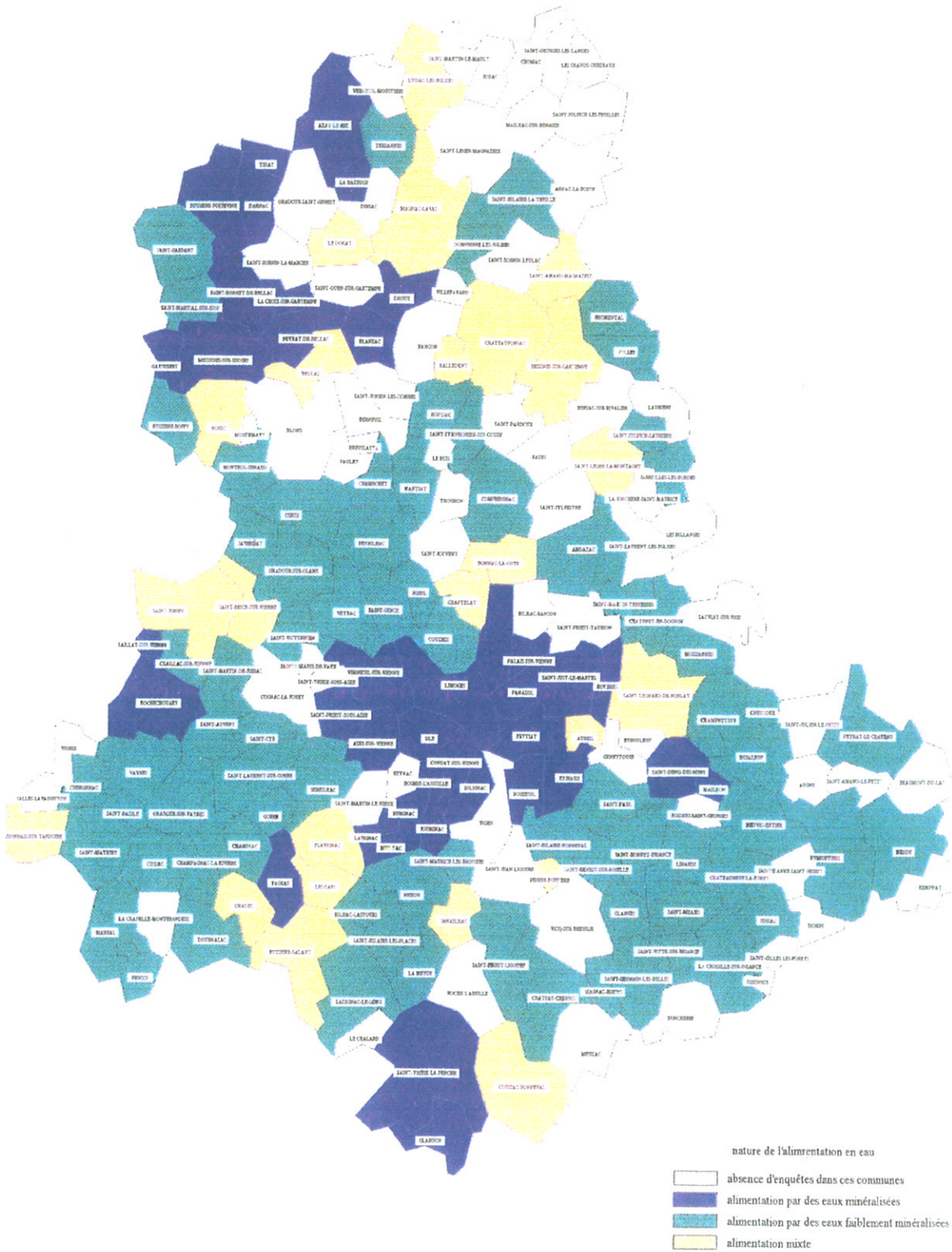
ALIMENTS.	CONCENTRATION EN CUIVRE en mg/kg.
Colostrum humain	0.57 (0.24-0.76)
Lait de femme	0.2-0.76
Lait de vache	0.1-0.88
Foie d'agneau	56
Foie de bœuf	157
Rein de bœuf	2.1-4.3
Viande de bœuf	0.1-1.8
Viande de porc	0.1-9.1
Produit à base de Mais	0.6-16.6
Produit à base de Blé	3.3-36.0
Riz	0.6-3.1
Pomme de terre	0.48-16.0
Carotte	0.37-0.62
Brocoli	0.68-0.87
Pois	1.9-2.4
Laitue	0.1-2.9
Tomate	0.1-3.4
Chou	0.1-1.7
Huître	0.3-16.0
Thon	0.1-1.2

ALIMENTS.	CONCENTRATIONS EN CUIVRE en mg/kg.
Crevette	2.0-2.9
Truite	0.1-3.3
Carrelet	0.1-2.5
Crustacés	12-37
Pomme	0.1-2.3
Banane	0.7-3.0
Raisin	0.74-1.5
Pêche	1.1-1.4
Ananas	0.86-0.96
Prune	3.7-5.0
Orange	0.8-0.9
Pamplemousse	0.3-0.6
Cacahuète	2.7-9.6
Noix de Pécan	9.7-13.6
Noix	2.0-13.9
Graine de tournesol	14.3-19.0
Crème glacée chocolat	0.3-3.4
Crème glacée vanille	0.1-0.9
Crème glacée fraise	0.1-1.4

Annexe 3 : Biochimie et métabolisme du cuivre alimentaire chez l'Homme adulte d'après Linder MC. et Hazegh-Azam M. (8).



Annexe 4 : Carte des communes concernées par l'enquête de l'UPRML (4).





Avez-vous eu un ulcère de l'estomac récent ? Ne sait-pas Oui Non

Traité ? Ne sait-pas Oui Non

Avez-vous eu une hernie hiatale ? Ne sait-pas Oui Non

Traité ? Ne sait-pas Oui Non

Avez-vous des remontées acides si vous vous baissez, ou après les repas ?

..... Ne sait-pas Oui Non

Allez-vous à la selle une fois par jour ? Oui Non

Si Non, moins souvent plus souvent

Prenez-vous des laxatifs ? Ne sait-pas Oui Non

Avez-vous une inflammation de l'intestin (diverticulose, colite...) ?

Ne sait-pas Oui Non

Traité ? Ne sait-pas Oui Non

Avez-vous eu une infection urinaire ou une cystite ? Ne sait-pas Oui Non

Fumez-vous ? Oui Non

Si oui précisez : Quoi ?..... Combien ?.....

Consommez-vous du vin ? Oui Non

Si oui précisez : Combien ?.....

Consommez-vous de la bière ? Oui Non

Si oui précisez : Combien ?.....

Consommez-vous des apéritifs ? Oui Non

Si oui précisez : Combien ?.....

BIBLIOGRAPHIE

- 1 : Vignes JL., Khodan A., Ailloud P. et Grass D.,** Une vie de cuivre : Expériences de chimie sur l'élaboration et les propriétés d'un matériau. Bull.Union Phys., Paris, 1997, 790-791, 9-34.
- 2 : CUIVRE.** Encyclopédie ENCARTA, Microsoft, 1998.
- 3 : CUIVRE.** Encyclopedia Universalis, Paris, 1995, 932-938.
- 4 : Vigué G., Jaouen J., Dalmay F., Vrigneaud J., Haulot JP. et Delage F.,** Effets du cuivre contenu dans l'eau de boisson. Etude de deux populations comparables de la même région buvant des eaux à teneurs en cuivre très différentes (1994-1998). Union Professionnelle Régionale des Médecins Libéraux du Limousin, Limoges, 1998, 29p.
- 5 : Lönnerdal B.,** Bioavailability of copper. Am. J. Clin. Nutr., 1996, 63, 821S-829S.
- 6 : Linder MC.,** The biochemistry of copper. Plenum, New York, 1991, 525p.
- 7 : Walker WR.,** The results of a copper bracelet clinical trial and subsequent studies, in : Inflammatory diseases and copper - Sorenson JRJ.(Ed.), Humana Press, Clifton, 1982, 469-479.
- 8 : Linder MC. et Hazegh-Azam M.,** Copper biochemistry and molecular biology. Am. J. Clin. Nutr., 1996, 63, 797S-811S.
- 9 : Moreau P.,** Le cuivre, in : La micronutrition clinique en biologie et en pratique clinique. Lavoisier, Paris, 1993, 67-76.
- 10 : Houot H. et Tarallo P.,** Le cuivre, in : Les oligoéléments en médecine et biologie. Chappuis P.(Ed.), Lavoisier, Paris, 1991, 459-498.

- 11 : Pelmont J.**, Enzymes. Presse Universitaire de Grenoble, Grenoble, 1989, 605p.
- 12 : Martin-Lagos F., Navarro-Alarcon M., Terrés-Martos C., Lopez-G de la Serrana H. and Lopez-Martinez MC.**, Serum copper and zinc concentrations in serum from patients with cancer and cardiovascular disease. *Sci. Total Environ.*, 1997, 204, 27-35.
- 13 : Olivares M. et Uauy R.**, Copper as essential nutrient. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1996, 63, 791S-796S.
- 14 : Centre for Research into Environment and Health.** Report of Centre for Research into Environment and Health. CREH, Leeds, 1995, 34p.
- 15 : Boettcher B.**, Copper-salicylate gel for pain relief in osteoarthritis. *MJA*, 1998, 168, 312.
- 16 : Schilsky ML. and Sternlieb I.**, Animal Models of copper toxicosis. *Vet. Sci. Comp. Med.*, 1993, 37, 357-376.
- 17 : Bostwick JL.**, Copper toxicosis in sheep. *JAVMA*, 1982, 180, 386-387.
- 18 : Gomot A.**, Effets des métaux lourds sur le développement des escargots. Utilisation des escargots comme bio-indicateurs de pollution par les métaux lourds pour la préservation de la santé de l'homme. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1997, 181, 59-45.
- 19 : Lecocq PH., Guerbeau G., Mikolajczak P., Wyderkiewicz E., Senneville E. et Ajana F.**, Cuivrée. *Conc. Méd.*, 1999, 121, 1949-1951.
- 20 : Bismuth C., Band F., Fréjaville JP. et Garnier R.**, Le cuivre, in : *Toxicologie clinique*. Flammarion, Paris, 1987, 502-503.
- 21 : Schäfer SG. und Schümann K.**, Zur Toxicologie des Kupfers. *Bundesgesundhbl.*, 1991, 7, 323-326.

- 22 : Olivares M. and Uauy R.,** Limits of metabolic tolerance to copper and biological basis for present recommendations and regulations. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1996, 63, 846S-852S.
- 23 : Kennedy T., Ghio AJ., Reed W., Samet J., Zagorski J., Quay J., Carter J., Dailey L., Hoidal JR. and Devlin RB.,** Copper-dependent inflammation and nuclear factor-kB activation by particulate air pollution. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1998, 19, 366-378.
- 24 : Chappuis P.,** La toxicité du cuivre et de ses composés, in : *Les oligoéléments en médecine et biologie.* Lavoisier, Paris, 1991, 228-233.
- 25 : Tanner MS., Bhave SA., Kantarjian AH. and Pandit NA.,** Early introduction of copper-contaminated animal milk feeds as a possible cause of Indian childhood cirrhosis. *Lancet*, 1983, 2, 992-995.
- 26 : Pandit NA. and Bhave SA.,** Present interpretation of the role of copper in Indian childhood cirrhosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1996, 63, 830S-835S.
- 27 : Scheinberg IH. and Sternlieb I.,** Is non-Indian cirrhosis caused by excess dietary copper ? *Lancet*, 1994, 344, 1002-1004.
- 28 : Scheinberg IH. and Sternlieb I.,** Wilson disease and idiopathic copper toxicosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1996, 63, 842S-845S.
- 29 : Gillian L.,** Iron and copper-associated cirrhosis in infants. Acquired metal toxicity or genetic disorder ? *Toxicology*, 1998, 18, 665-671.
- 30 : Müller-höcker J., Meyer U., Wiebecke B., Hübner G., Eife R., Kellner M. and Schramel P.,** Copper storage disease of the liver and chronic dietary copper intoxication in two further German infants mimicking Indian childhood cirrhosis. *Pathol. Res. Practice*, 1987, 183, 39-45.

- 31 : Müller T., Müller W. and Feichtinger H.,** Idiopathic copper toxicosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, 67, 1082S-1086S.
- 32 : Walker-Smith J. and Blomfield J.,** Wilson's disease or chronic copper poisoning ? *Arch. Dis. Childhood*, 1973, 48, 476-479.
- 33 : Ernst K., Mühlendahl V. and Lange H.,** Copper and childhood cirrhosis. *Lancet*, 1994, 344, 1515-1516.
- 34 : Müller T., Feichtinger H., Berger H. and Müller W.,** Endemic tyrolean infantile cirrhosis : an ecogenetic disorder. *Lancet*, 1996, 347, 877-880.
- 35 : Bremner I.,** Manifestations of copper excess. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, 67, 1069S-1073S.
- 36 : Hasan N., Emery D., Baithun SI. and Dodd S.,** Chronic copper intoxication due to ingestion of coins : a report of an unusual case. *J. Pathol.*, 1994, 80, 172S, p. 500-502.
- 37 : O'Donohue JW., Reid MA., Varghese A., Portmann B. and Williams R.,** Micronodular cirrhosis and acute liver failure due to chronic copper self-intoxication. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1993, 5, 561-562.
- 38 : Kenneth C., Spitalny MD., Brondum J., Vogt RL., Sargent HE. and Kappel S.,** Drinking-Water-Induced Copper Intoxication in a Vermont Family. *Pediatrics*, 1984, 74, 1103-1106.
- 39 : Knobeloch L., Schubert C., Hayes J., Clark J., Fitzgerald C. and Fraundorff A.,** Gastrointestinal Upsets and New Copper Plumbing – Is there a connection ? *Wisconsin Med. J.*, 1998, 97, 49-53.
- 40 : Lovell MA., Robertson JD., Teesdale WJ., Campbell JL. and Markesbery WR.,** Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J. Neurol. Sci.*, 1998, 158, 47-52.

- 41 : Cambier J., Masson M. et Dehen H.,** Syndromes parkinsoniens, in : Neurologie. Masson, Paris, 1989, 331-346.
- 42 : Gorell JM., Johnson CC., Rybicki BA., Peterson EL., Kortsha GX., Brown GG. and Richardson RJ.,** Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. Neurology, 1997, 48, 650-658.
- 43 : Cambier J., Masson M. et Dehen H.,** Sclérose Latérale Amyotrophique, in : Neurologie. Masson, Paris, 1989, 323-327.
- 44 : Brown RH.,** SOD1 aggregates in ALS : Cause, correlate or consequence ? Nature, Medecine, 1998, 4, 1362-1364.
- 45 : Godeau P., Herson S. et Piette JC.,** Cirrhose Biliaire Primitive, in : Traité de Médecine. Flammarion, Paris, 1996, 1172-1174.
- 46 : Conseil Supérieur d'Hygiène publique en France, Section de l'Alimentation et de la Nutrition.** Les limites de sécurité dans les consommations alimentaires des vitamines et des minéraux. Edition Technique et Documentation, Paris, 1996, 172p.
- 47 : Fitzgerald DJ.,** Copper Guideline Values for Drinking Water : Reviews in Need of Review ? Regul. Toxicol. Pharmacol., 1995, 21, 001-003.
- 48 : Arnaud J.,** Détermination du cuivre et du zinc, in : Techniques d'analyse des oligoéléments chez l'homme. Chappuis P.(Ed.), Lavoisier, Paris, 1995, 77-92.
- 49 : Fitzgerald DJ.,** Safety guidelines for copper in water. Am. J. Clin. Nutr., 1998, 67, 1098S-1102S.
- 50 : Organisation Mondiale pour la Santé,** Recommandations. Directives de qualité pour l'eau de boisson. OMS, Genève, 1994, deuxième édition, 1, 154p.

51 : Organisation Mondiale pour la Santé, Recommandations. Directives de qualité pour l'eau de boisson. OMS, Genève, 1998, deuxième édition, additif, 51p.

BIBLIOGRAPHIE GENERALE SUR LE CUIVRE : voir disquette jointe.



TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	p. 12
 CHAPITRE I : LES SOURCES D'EXPOSITION AU CUIVRE.....	p. 13
A. GENERALITES SUR LE CUIVRE.....	p.13
1. Le cuivre et ses mineraux.....	p. 13
2. Le cuivre et ses alliages.....	p. 14
B. PROPRIETES DU CUIVRE.....	p. 15
1. Propriétés physiques et mécaniques.....	p. 15
2. Propriétés chimiques.....	p. 16
3. Composés du cuivre	p. 17
C. LES MATERIAUX EN CUIVRE : USTENSILES DE CUISINE ET TUYAUTERIES.....	p. 18
1. Les ustensiles domestiques en cuivre.....	p. 18
2. Les canalisations en cuivre.....	p. 19
 CHAPITRE II : TOXICOCINETIQUE DU CUIVRE.....	p. 21
A. ABSORPTION ET BIODISPONIBILITE.....	p. 21
1. Les apports en cuivre.....	p. 21
2. L'absorption du cuivre.....	p. 22
2.1. Dans la flore.....	p. 22
2.2. Chez l'Homme et l'Animal.....	p. 22
2.2.1. L'absorption par la peau.....	p. 22
2.2.2. L'absorption par voie digestive.....	p. 22
3. Facteurs influençant l'absorption et la biodisponibilité du cuivre alimentaire...p.	23
3.1. Définition de la biodisponibilité.....	p. 23

3.2. Facteurs influençant l'absorption et la biodisponibilité du cuivre.....	p. 24
3.2.1. Les protéines.....	p. 24
3.2.2. Le zinc.....	p. 24
3.2.3. Les acides aminés.....	p. 25
3.2.4. Les fibres et les phytates.....	p. 25
3.2.5. L'acide ascorbique.....	p. 25
3.2.6. Le fer.....	p. 26
3.2.7. Le molybdène.....	p. 26
3.2.8. Les hydrates de carbone.....	p. 27
3.2.9. Le calcium.....	p. 27
 B. TRANSPORT DU CUIVRE DANS LE SANG ET DISTRIBUTION AUX TISSUS.....	p. 27
 C. METABOLISME ET EXCRETION DU CUIVRE PRESENT DANS L'ORGANISME	p. 28
1. Métabolisme du cuivre.....	p. 28
2. Excrétion du cuivre.....	p. 29
 CHAPITRE III : EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET TOXICODYNAMIE DU CUIVRE.....	p. 31
A. EFFETS UTILES DU CUIVRE DANS L'ORGANISME.....	p. 31
1. Rôle biochimique : constituant enzymatique.....	p. 31
1.1. Dans la cytochrome-c-oxydase.....	p. 32
1.2. Dans la superoxyde-dismutase.....	p. 32
1.3. Dans les métallothionéines.....	p. 32
1.4. Dans la céruloplasmine.....	p. 33
1.5. Dans la lysyl-oxydase.....	p. 33
1.6. Dans la tyrosinase.....	p. 34
1.7. Dans la dopamine-mono-oxygénase.....	p. 34
1.8. Dans les autres enzymes de l'organisme.....	p. 34
1.9. En conclusion.....	p. 35
2. En Pathologie.....	p. 35
2.1. Cuivre et Inflammation.....	p. 35
2.2. Cuivre et Cardiologie.....	p. 36
2.3. Cuivre et Dermatologie.....	p. 37
2.4. Cuivre et Hématologie.....	p. 37
2.5. Cuivre et Rhumatologie.....	p. 38
2.6. Cuivre et Gynécologie.....	p. 39
2.7. Autres effets utiles du cuivre.....	p. 39
 3. La maladie de Menkès : modèle génétique de déficit en cuivre.....	p. 39

B. EFFETS TOXIQUES DU CUIVRE.....	p. 40
1. Chez l'animal.....	p. 40
1.1. Chez le chien.....	p. 41
1.2. Chez le rat.....	p. 42
1.3. Chez le mouton.....	p. 44
1.4. Chez l'escargot.....	p. 46
1.5. Les micro-organismes.....	p. 47
2. Chez l'Homme.....	p. 47
2.1. Maladie de WILSON : modèle génétique d'accumulation de cuivre dans l'organisme humain.....	p. 48
2.2. Intoxications par le cuivre.....	p. 50
2.2.1. Intoxications aiguës.....	p. 50
2.2.1.1. Intoxications aiguës par voie aérienne.....	p. 50
2.2.1.2. Intoxications aiguës par voie orale.....	p. 51
2.2.1.2.1. Ingestion de sels de cuivre.....	p. 51
2.2.1.2.2. Absorption de liquides contaminés par le cuivre.....	p. 51
2.2.2. Intoxications chroniques.....	p. 52
2.2.2.1. Intoxications chroniques par voie aérienne.....	p. 52
2.2.2.1.1. Professionnelles.....	p. 52
2.2.2.1.2. Environnementales.....	p. 53
2.2.2.1.3. Mécanismes de toxicité du cuivre inhalé.....	p. 53
2.2.2.1.4. Tabagisme.....	p. 54
2.2.2.2. Intoxications chroniques par voie orale.....	p. 54
2.2.2.2.1. Chez l'enfant.....	p. 54
2.2.2.2.1.1. La cirrhose des enfants indiens.....	p. 54
2.2.2.2.1.2. La cirrhose infantile associée au cuivre.....	p. 60
2.2.2.2.1.3. Mécanismes de l'hépatotoxicité du cuivre.....	p. 64
2.2.2.2.2. Chez l'adulte.....	p. 65
2.2.2.2.2.1. Deux cas d'ingestion de pièces de monnaie.....	p. 65
2.2.2.2.2.2. Un cas de cirrhose hépatique due au cuivre, survenue après automédication.....	p. 66

2.2.2.2.3. Un cas familial de symptômes gastro-intestinaux induits par l'excès de cuivre contenu dans l'eau de boisson.....	p. 67
2.2.2.2.4. Désordres gastro-intestinaux induits par des canalisations en cuivre.....	p. 68
2.3. Effets toxiques du cuivre en pathologie humaine.....	p. 69
2.3.1. Cuivre et cancérologie.....	p. 69
2.3.2. Cuivre et cardiologie.....	p. 71
2.3.2.1. Cuivre et pression artérielle.....	p. 71
2.3.2.2. Cuivre et cardiomyopathies.....	p. 71
2.3.3. Cuivre et néphrologie.....	p. 72
2.3.4. Cuivre et système nerveux central.....	p. 73
2.3.4.1. Cuivre et Maladie d'Alzheimer.....	p. 73
2.3.4.2. Cuivre et Maladie de Parkinson.....	p. 74
2.3.4.3. Cuivre et Sclérose Latérale Amyotrophique.....	p. 75
2.3.4.4. Autres effets de l'excès de cuivre sur le système nerveux central.....	p. 76
2.3.5. Cuivre et pathologies hépatiques.....	p. 76
2.3.5.1. Cuivre et Cirrhose Biliaire Primitive.....	p. 77
2.3.5.2. Cuivre et Cirrhose Alcoolique.....	p. 77
2.3.5.3. Cuivre et Cholangite Primitive.....	p. 78
2.3.5.4. Cuivre et autres pathologies hépatiques.....	p. 78

CHAPITRE IV : DOSAGES DU CUIVRE ET RECOMMANDATIONS POUR LES APPORTS CHEZ L'HOMME.....p. 79

A. Méthodes de dosage du cuivre en médecine.....	p. 79
B. Variations physiologiques de la concentration en cuivre de l'organisme.....	p. 82
1. Chez le nouveau-né et le nourrisson.....	p. 82
2. Chez l'enfant.....	p. 84
3. Chez l'adulte.....	p. 84
3.1. Chez le sportif.....	p. 84
3.2. Chez la femme enceinte.....	p. 85
3.3. Chez la femme ménopausée.....	p. 85

3.4. Chez les sujets avec résection de l'intestin.....	p. 85
3.5. Chez le sujet âgé.....	p. 85
4. Quelques remarques sur le dosage du cuivre.....	p. 86
C. Besoins quotidiens en cuivre et Recommandations pour les apports chez l'Homme.....	p. 86
1. Besoin quotidien en cuivre.....	p. 86
1.1. Définition du besoin quotidien.....	p. 86
1.2. Méthodes d'évaluation du besoin quotidien.....	p. 87
1.3. Le besoin quotidien en cuivre.....	p. 88
1.3.1. Chez l'enfant.....	p. 88
1.3.2. Chez l'adulte.....	p. 89
2. Recommandations alimentaires pour le cuivre.....	p. 89
3. Les recommandations et les réglementations internationales pour la teneur en cuivre de l'eau de boisson.....	p. 93
3.1. Circonstances favorisant l'augmentation de la concentration en cuivre de l'eau de boisson.....	p. 93
3.2. Recommandations et réglementations internationales pour l'eau de boisson.....	p. 94
3.2.1. Aux Etats-Unis d'Amérique.....	p. 95
3.2.2. L'Organisation Mondiale de la Santé.....	p. 95
3.2.3. La Commission Européenne.....	p. 96
3.2.4. Aux Pays Bas.....	p. 97
3.2.5. En France.....	p. 97
V. ETUDE SUR LES EFFETS DU CUIVRE CONTENU DANS L'EAU DE BOISSON.....	p. 98
VI. DISCUSSION.....	p. 102
CONCLUSION.....	p. 108
ANNEXES.....	p. 109
BIBLIOGRAPHIE.....	p. 118
TABLE DES MATIERES.....	p. 124
TABLE DES TABLEAUX.....	p. 129
TITRE ET RESUME EN ANGLAIS.....	p. 130
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	p. 131

TABLE DES TABLEAUX.

- Tableau 1: Propriétés chimiques du cuivre. Document issu de l'*Encyclopédie Universalis* (3)..... p. 16
- Tableau 2 : Concentration moyenne en cuivre de certains liquides biologiques et excrétion quotidienne de cuivre provenant des sécrétions digestives d'après Linder (6).....p. 29
- Tableau 3 : Concentrations hépatiques en cuivre dans la cirrhose des enfants indiens et dans d'autres circonstances ou pathologies (d'après A. Pandit et S. Bhave) (26).....p. 56
- Tableau 4 : Concentrations en cuivre dans le lait et l'eau portés à ébullition et stockés dans différents matériaux durant 6 heures (d'après Pandit A. et Bhave S.) (26).....p. 58
- Tableau 5 : Cas publiés de cirrhose infantile associée au cuivre et concentrations en cuivre de l'eau servant à la préparation des biberons.....p. 62
- Tableau 6 : Principales méthodes de dosage du cuivre dans les milieux biologiques (48).....p. 80-81
- Tableau 7 : Valeurs de référence du cuivre dans différents milieux biologiques (48).....p. 82
- Tableau 8 : Comparaison entre la prise quotidienne de référence de la population (PRI) et l'apport alimentaire quotidien sûr et adéquat estimé pour le cuivre (ESADDI) en fonction de l'âge d'après M. Olivares et R. Uauy (22)..... p. 90
- Tableau 9 : Tableau récapitulatif des prises maximales de cuivre par jour pour l'adulte déterminées par différents organismes de Santé Publique d'après M. Olivares et R. Uauy (22).....p. 93
- Tableau 10 : Tableau récapitulatif des teneurs maximales en cuivre dans l'eau de boisson admises par différents organismes de Santé Publique d'après M. Olivares et R. Uauy (22).....p. 97

TOXICOLOGY OF COPPER.

APPLICATION FOR DRINKING WATER.

Copper is an essential nutrient for various cellular enzymes. This chemical element is daily provided by the food and the drinking water. Its absorption takes place in the small intestine.

Copper is captured and stored in the liver and then transported into various organs.

Copper deficiency could be a consequence of either a reduced intake and/or absorption or a genetic disorder characterised by an impairment of copper inclusion into various enzymes (Menkes's disease).

Toxic effects of copper have been described both in humans and animals. They arise under various circumstances : as a consequence of a genetic abnormality of copper metabolism, or as a consequence of air or food contamination. In various countries, children cirrhosis (ecogenetic disorder) and gastro-intestinal upsets have been associated with an excess of copper intake through drinking water. A survey has been conducted in Limousin in order to identify the consequences of copper in drinking water.

Regulations or recommendations about the level of copper in drinking water, as well as the scientific bases of this evaluation, vary widely from one country and from one Public Health body to another.

An information proposal, for copper in drinking water, is given in this work, and could be distributed to general practitioners and public health doctors.

Key words: Copper, Metabolism, Needs, Toxicity, drinking Water, Recommendations, Regulations.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 108.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

GADY Isabelle,

Toxicologie du cuivre. Application à l'eau de boisson.

Thèse : Médecine ; LIMOGES, 2000.

RESUME :

Le cuivre est un nutriment nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme, en particulier par sa présence indispensable dans plusieurs enzymes cellulaires. Il est apporté quotidiennement par l'alimentation et l'eau. Il est ensuite absorbé par l'intestin grêle, capté et stocké par le foie, puis distribué aux différents organes.

Son déficit, peut être dû à une carence d'apport ou d'absorption, mais aussi à un trouble génétique de son utilisation (maladie de Menkès).

Des effets toxiques du cuivre ont également été décrits chez l'Homme et l'animal. Ceux-ci peuvent être liés à une anomalie génétique du métabolisme du cuivre (maladie de Wilson). Des intoxications aiguës ou chroniques dues au cuivre peuvent survenir par voie aérienne ou orale. Dans plusieurs pays, on a mis en évidence des cas de cirrhoses infantiles (désordre écogénétique ?) et des troubles gastro-intestinaux pouvant être liés à un excès de cuivre présent dans l'eau. Une étude réalisée en Limousin a cherché à connaître les effets du cuivre contenu dans l'eau de boisson.

A travers le monde, les réglementations ou les recommandations, pour la teneur en cuivre dans l'eau de boisson, ainsi que les bases scientifiques de leurs calculs, varient d'un organisme de Santé Publique à un autre.

Une proposition d'information, vis à vis du cuivre contenu dans l'eau de boisson, est émise dans ce travail et pourrait être diffusée aux médecins généralistes et aux médecins de santé publique.

MOTS-CLES :

Cuivre

Métabolisme

Besoins

Toxicité

Eau de boisson

Recommandations

Réglementations

JURY :

Président : Monsieur le Professeur DUMONT.

Juges : Monsieur le Docteur BUCHON.
Monsieur le Professeur MERLE.
Monsieur le Professeur PIVA.

Membres invités : Monsieur JAOUEN.
Monsieur le Docteur VIGUE.