

## CUIVRE

### DEFINITION

Le cuivre est un oligo-élément indispensable à la vie. Cofacteur de certaines enzymes intervenant dans l'érythropoïèse, le métabolisme oxydatif, la respiration cellulaire, la pigmentation, il a une importance capitale dans l'entretien des processus biologiques. L'alimentation assure les besoins quotidiens (2 à 5 mg/j). Les aliments riches en cuivre sont le foie de bœuf, les champignons crus, noix de cajou, amandes, légumineuses, blé et riz complet.

### METABOLISME

L'absorption du cuivre est essentiellement digestive (estomac, duodénum et jéjunum). Le cuivre traverse l'entérocyte lié à une protéine non spécifique, la métallothionéine, qui assure à la fois le transfert actif du métal et son élimination dans les fèces lors de la desquamation de la muqueuse. Cette protéine joue un rôle dans l'homéostasie du cuivre en régulant son passage à travers la paroi intestinale. Le zinc essentiellement, mais aussi le cadmium, les phytates et l'acide ascorbique diminuent le passage intestinal du cuivre par un mécanisme compétitif au niveau de l'absorption.

Le cuivre se répartit dans l'organisme dans le foie, le cerveau, la rate, le cœur, les reins, le pancréas, les poumons et les os. Au niveau hépatique, 90 % du cuivre se fixe selon un processus analogue à celui de l'absorption intestinale, sur une métallothionéine qui régule la répartition du métal dans la cellule hépatique: mise en réserve (hépatocupréine), synthèse d'enzymes cupréo-dépendantes, incorporation à une alpha-2-glycoprotéine, l'apocéruléoplasmine, pour former la céruléoplasmine qui repasse dans la circulation.

Dans la circulation sanguine, le cuivre se retrouve stocké dans les globules rouges lié à une cuproprotéine spécifique non diffusible : l'hémocupréine, et circulant dans le plasma, lié pour 5 % à l'albumine, et pour 95 % à la céruléoplasmine synthétisée par le foie.

L'excrétion du cuivre est surtout fécale et faiblement urinaire.

### BIOPATHOLOGIE

Le cuivre est le cofacteur de nombreuses enzymes ayant un rôle important dans l'organisme :

– il intervient dans la prévention de l'anémie en association avec le fer,

- il assure l'intégrité du collagène et de l'élastine (solidité de l'os, des articulations, des cartilages, des artères et des veines),
- au niveau du système nerveux, il assure l'intégrité de la myéline,
- c'est un excellent antiviral et anti-infectieux,
- il entre dans la constitution de la superoxyde dismutase (SOD), enzyme neutralisant les radicaux libres,
- il favorise la formation de la mélanine.

### RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

#### PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

### METHODES DE DOSAGE

Spectrophotométrie d'absorption atomique en flamme. Spectromètre de masse couplé à une torche à plasma (ICPMS).

### VALEURS DE REFERENCE

#### **Valeurs de référence dans la population générale :**

Chez le nouveau-né, la cuprémie est faible par immaturité hépatique qui limite la synthèse de céruléoplasmine.

- nouveau-né : 90 à 460 µg/L soit 1,35 à 6,90 µmol/L

- de 1 à 3 mois : 300 à 800 µg/L soit 4,50 à 12,00 µmol/L

- de 3 à 6 mois : 600 à 1000 µg/L soit 9,00 à 15,00 µmol/L

- de 6 mois à 15 ans : 700 à 1400 µg/L soit 10,50 à 21,00 µmol/L

Chez l'adulte : 700 à 1500 µg/L soit 10,9 à 23,5 µmol/L

Cuivre urinaire : < 150 µg/24H soit < 2,4 µmol/24 h.

µg/L → µmol/L : facteur de conversion = 0,015.

### PERTURBATIONS NON GENETIQUES DU METABOLISME DU CUIVRE

#### ■ HYPERCUPREMIES

Les œstrogènes, androgènes, progestérone, catécholamines, hormones thyroïdiennes sont hypercuprémiants, d'où augmentation du cuivre plasmatique dans les cas suivants : hyperthyroïdie, grossesse, contraception orale...

La cuprémie est aussi augmentée dans :

- les affections à dominante inflammatoire et/ou infectieuse,
- la maladie d'Addison (les corticoïdes sont hypercuprémiants),

- les affections hépatiques (hépatite, cirrhose),
- les hémopathies (leucémie, Hodgkin, lymphome),
- les hémochromatoses,
- certains cancers (système digestif, utérus, sein, bronches).

#### ■ HYPOCUPREMIES

- Les carences nutritives sévères (Kwashiorkor),
- l'alimentation parentérale au long cours sans supplémentation,
- les malabsorptions digestives (sprue, maladie coéliqua),
- les brûlures étendues,
- le syndrome néphrotique,
- l'hypothyroïdie,
- les traitements aux corticoïdes.

### PERTURBATIONS GÉNÉTIQUES DU MÉTABOLISME DU CUIVRE

#### ■ MALADIE DE WILSON

Affection rare à transmission autosomique récessive, de prévalence 1/30 000 naissances, elle touche généralement l'enfant au cours de sa deuxième décennie. Cliniquement, on note des manifestations :

- hépatiques (insuffisance hépatique, hépatite, cirrhose) dans 40 à 70 % des cas,
- neuropsychiques (troubles du tonus musculaire, troubles psychiatriques),
- pigmentaires (anneau de Kaiser Fleischer au niveau oculaire, pathognomonique de la maladie),
- hématologiques (ictère hémolytique, pancytopenie modérée) et rénales (altérations tubulaires par dépôt de cuivre).

La maladie est due à une mutation sur un gène situé, codant une protéine ATP7B mutée, de la famille des ATPases de type P, nécessaire à l'excrétion du cuivre dans la bile ainsi qu'à son incorporation dans la céruléoplasmine.

Biologiquement, la céruléoplasmine est abaissée, voire nulle, exceptionnellement normale, la cuprémie est habituellement abaissée de 30 à 50 % (il existe des hypercuprémies transitoires au cours des crises hémolytiques), la cuprurie est très augmentée (souvent 10 fois la normale) et l'élévation de la concentration en cuivre du foie est constante.

#### ■ MALADIE DE MENKES

Liée au chromosome X, c'est une affection rare à transmission récessive, dont l'anomalie est localisée en Xq13.3, l'ATP7A codant une protéine de transport intracellulaire du cuivre. Le déficit en cuivre libre qui en résulte altère la fonction des enzymes cuivre-dépendantes, entraînant les symptômes suivants: retard de croissance *in utero*, hypotonie axiale dans les premiers mois de vie, avec spasticité, convulsions,

hypothermie. Le décès survient généralement tôt dans l'enfance. Le diagnostic repose sur le dosage du cuivre dans le sérum (abaissé comme la céruléoplasmine) et dans les fibroblastes cutanés (augmenté). Une étude génétique permettant la détection des conductrices, et un diagnostic anténatal sont possibles.

#### ■ TOXICITE DU CUIVRE

Rares cas d'intoxication :

- ingestion accidentelle et aiguë de sulfate de cuivre,
- ingestion d'eau de boisson au sulfate de cuivre (anti-algues dans les réservoirs),
- ingestion d'eau acide dissolvant le cuivre des canalisations,
- supplémentation excessive en oligo-éléments,
- inhalation de fongicides à base de cuivre,
- inhalation de la «bouillie bordelaise» des viticulteurs (CuSO<sub>4</sub>),
- contact avec déodorants ou antiseptiques.

La symptomatologie est peu spécifique, avec des signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), céphalées, sécheresse buccale, manifestations neuro-psychiques, insuffisance rénale aiguë avec hémolyse intravasculaire dans les formes graves.

#### POUR EN SAVOIR PLUS

- Lauwerys. R., *Cuivre*, Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, 3<sup>e</sup> édition, Masson.
- *Fiche du cuivre plasmatique et urinaire* : guide BIOTOX 2002, INRS.
- Chappuis P., *Les oligoéléments en médecine et biologie: le cuivre*, Ed. Lavoisier-Tec & Doc, 1991.
- Orphanet, *Maladie de Wilson/Syndrome de Menkes*, Édition 2003.