

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Dernière mise à jour : 19/12/2019

Contact : michele.bisson@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - E. BOULEVERT - M. MARLIERE - D. OBERSON GENESTE

DOCUMENTATION

ETES

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

Cette fiche a été examinée et discutée avec les docteurs F. CLINARD, F. LIRUSSI et les Professeur V. DANEL et L. SPARFEL-BERLIVET.

Historique des révisions et addenda

Version	Objet	Commentaires	Date
1	Rédaction		2003
1.3 à 1.4	Mises à jour		2004
1.5	Changement de format		2005
2	Mise à jour	A l'exception du § 4 et 5.5	2019

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

SOMMAIRE

RÉSUMÉ	4
1. GÉNÉRALITÉS	10
1.1 Identification/caractérisation.....	10
1.2 Principes de production (révision 2019).....	11
1.3 Utilisations et restrictions d'usages (révision 2019)	12
1.3.1 Utilisations	12
1.3.2 Restrictions d'usage	13
1.4 Principales sources d'exposition (révision 2019).....	13
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	19
2.1 Paramètres physico-chimiques.....	19
2.2 Comportement	23
2.2.1 Dans l'eau	23
2.2.2 Dans les sols	23
2.2.3 Dans l'air	24
2.3 Persistance	24
2.4 Bio-accumulation et métabolisme.....	24
2.4.1 Organismes aquatiques	24
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	25
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES.....	26
3.1 Devenir dans l'organisme	26
3.1.1 Études chez l'homme	26
3.1.2 Études chez l'animal	29
3.2 Toxicologie aiguë.....	30
3.2.1 Études chez l'homme	30
3.2.2 Études chez l'animal	30
3.3 Toxicologie chronique	32
3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes - non reprotoxiques)	32
3.3.2 Effets cancérigènes	39
3.3.3 Caractère génotoxique	41

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

3.3.4	Effets sur la reproduction et le développement	42
3.4	Valeurs toxicologiques de référence	46
3.4.1	Valeurs toxicologiques de référence pour des effets à seuil	46
3.4.2	Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil	51
3.4.3	Synthèse des valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS	52
4.	DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES.....	53
4.1	Organismes aquatiques	54
4.1.1	Paramètres d'écotoxicité aiguë	54
4.1.2	Paramètres d'écotoxicité chronique	54
4.2	Organismes terrestres	61
4.2.1	Paramètres d'écotoxicité aiguë	61
4.2.2	Paramètres d'écotoxicité chronique	61
5.	VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	63
5.1	Classification - Milieu de travail	63
5.2	Valeurs utilisées en milieu de travail	63
5.3	Valeurs utilisées pour la population générale	64
5.3.1	Qualité des eaux de consommation	64
5.3.2	Qualité de l'air	64
5.3.3	Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	65
5.4	Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS	65
5.4.1	Compartiment aquatique	65
5.4.2	Compartiment sédimentaire	68
5.4.3	Compartiment sol	68
5.4.4	Empoisonnement secondaire (prédateurs)	70
6.	MÉTHODES DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	70
7.	BIBLIOGRAPHIE	73

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

RÉSUMÉ

Généralités - Principales Utilisations - Concentrations ubiquitaires

Les différents composés du cuivre sont des solides parfois pulvérulents. Le cuivre existe à l'état natif, le plus souvent sous forme de sulfure ou d'oxyde. La teneur en cuivre dans les minerais varie de 0,5 % à 5 %. Le cuivre métal est utilisé en métallurgie pour la fabrication de nombreux alliages, pour la fabrication de matériels électriques, en plomberie, dans les équipements industriels, dans l'industrie automobile et en chaudronnerie. Les dérivés du cuivre sont employés pour de multiples utilisations, telles que catalyseur de réaction chimique, pigment, peintures « anti-fouling », fongicide, insecticide, ou encore antiseptique astringent en médecine vétérinaire...

Le cuivre est naturellement présent dans l'environnement : poussières de sol, éruptions volcaniques, décompositions végétales, feux de forêts et aérosols marins. Les principales sources anthropiques sont l'industrie du cuivre et des métaux, du bois, l'incinération des ordures ménagères, la combustion de charbon, d'huile et d'essence et la fabrication de fertilisants (phosphate). Le milieu environnemental le plus exposé au cuivre est le sol. La concentration ubiquitaire dans l'air est inférieure à 10 ng.m⁻³, dans l'eau douce elle est de 1 à 10 µg.L⁻¹, dans l'eau de mer elle est inférieure à 0,25 µg.L⁻¹, dans les sédiments elle est inférieure à 50 mg.kg⁻¹ et dans les sols elle est comprise entre 10 à 40 mg.kg⁻¹.

Classification

Composé	N° CAS	Règlement CLP (CE) n° 1272/2008
Chlorure cuivreux	7758-89-6	Acute tox 4 (H302) - Aquatic acute 1 (H400) - Aquatic chronic 1 (H410)
Hydroxyde de cuivre	20427-59-2	Acute Tox 4 (H302) - Eye Dam 1 (H318)- Acute tox 2 (H330) - Aquatic acute 1 (H400) - Aquatic chronic 1 (H410)
Oxyde cuivreux	1317-39-1	Acute Tox 4 (H302) - Eye Dam 1 (H318)- Acute tox 2 (H332) - Aquatic acute 1 (H400) - Aquatic chronic 1 (H410)
Oxyde cuivrique	1317-38-0	Aquatic acute 1 (H400) - Aquatic chronic 1 (H410)

Données toxicologiques

▪ Toxicocinétique

Le cuivre est un élément essentiel chez l'homme, impliqué dans de nombreuses voies métaboliques et comme co-facteur spécifique de nombreuses enzymes et métalloprotéines. Le taux d'absorption est de 50 % en moyenne par voie orale et < à 10 % par voie cutanée. Le cuivre présente une large distribution dans l'organisme principalement dans le foie, il est très majoritairement éliminé par voie fécale. Cette élimination est réduite chez les enfants de moins de 1 an, et les individus déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Chez l'animal, par ingestion, le devenir du cuivre est identique à celui décrit chez l'homme, il peut également être absorbé par inhalation.

▪ Toxicité aiguë

Chez l'homme, les cas d'intoxications aiguës par voie orale sont rares.

Chez l'animal, les sels cuivre sont peu toxiques pour des expositions aiguës. Si certains composés du cuivre sont de sévères irritants pour les yeux, aucun ne présente d'effet irritant et/ou sensibilisant en dehors du sulfate de cuivre par voie cutanée.

▪ Toxicité chronique

- Effets systémiques

Chez l'homme, l'exposition chronique au cuivre par ingestion entraîne principalement des troubles gastro-intestinaux (nausée, diarrhée) ; des effets hépatiques et rénaux sont observés pour des expositions à des niveaux élevés. L'exposition au cuivre par inhalation induit une irritation des voies aériennes supérieures voire un syndrome pulmonaire.

Chez l'animal, des expositions par voie orale au sulfate de cuivre induisent une diminution pondérale, et des altérations tissulaires au niveau du pré-estomac, du foie et des reins et, avec une plus grande sensibilité chez les rats mâles. Une atteinte du système nerveux central a été évoquée mais demande à être confirmée. Des effets hématologiques et une atteinte du système immunitaire sont également observés. Les autres voies d'exposition (inhalation et cutanée) ne sont pas suffisamment documentées pour en évaluer d'éventuels effets.

- Effets cancérogènes

Quel que soit le type de données analysées, aucune certitude n'a pu être établie concernant le rôle potentiellement cancérogène du cuivre chez l'homme et l'animal.

Les données humaines et animales, bien que très partielles, sont plutôt en faveur d'une absence d'effet cancérogène des sels du cuivre.

Le chlorure cuivreux, l'oxyde cuivreux, le sulfate de cuivre ont été examinés par l'Union Européenne mais n'ont pas été classés cancérogène ni génotoxique. Le seul composé classé par l'IARC est le 8-hydroxyquinoléate de cuivre, en groupe 3 (ne peut être classée pour sa cancérogénicité pour l'homme), et l'US EPA classe le cuivre dans la classe D (non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme).

La majorité des résultats tant *in vivo* qu'*in vitro* se sont révélés négatifs. Aucun sel du cuivre n'a été classé mutagène par l'Union Européenne. Dans ses conditions, il n'est pas envisagé d'approche sans seuil pour le cuivre et ses composés.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

- Effets sur la reproduction et le développement

Chez l'homme, le cuivre induit une immobilisation irréversible du sperme ; cet effet est utilisé en contraception (stérilet).

Chez l'animal, les sels de cuivre inhalés ou ingérés peuvent induire des altérations chez les mâles (modification de la morphologie et de mobilité du sperme, du poids des testicules et des taux circulants d'hormones sexuelles) sans effet sur la capacité de reproduction.

Le cuivre n'induit pas d'effet sur le développement chez l'homme, cependant une augmentation de la fréquence des avortements est rapportée chez les femmes atteintes de la maladie de Wilson.

Chez l'animal, si le sulfate de cuivre a mis en évidence une toxicité fœtale sévère (mortalité) dans une étude sans donnée sur la toxicité maternelle, l'hydroxyde de cuivre entraîne qu'une faible toxicité fœtale (côtes surnuméraires) chez la lapine dont l'origine maternelle n'est pas totalement exclue, et aucun effet sur le développement post-natal chez le singe (exposition néo-natale). Aucune de ces études n'a mis en évidence d'effet tératogène (lapin).

Aucun sel de cuivre n'a été classé par l'union Européenne.

▪ Choix de VTR

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision	Date de choix
Effets à seuil	Cuivre et composés	Inhalation (aiguë)	-	Valeur pas retenue	-	INERIS, 2019
Effets à seuil		Inhalation (chronique)	600	TCA = 1 µg.m ⁻³	RIVM, 2001	INERIS, 2019
Effets à seuil		Orale (aiguë)	-	Valeur pas retenue	-	INERIS, 2019
Effets à seuil		Orale (sub-chronique)	-	Valeur pas retenue	-	INERIS, 2019
Effets à seuil		Orale (chronique)	30	TDI = 0,150 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	EFSA, 2018	INERIS, 2019

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Devenir environnemental et données écotoxicologiques

▪ Devenir environnemental

- Comportement

Dans la nature, le cuivre se trouve aux états d'oxydation I ou II, sous forme de sulfures, sulfates, carbonates, oxydes et sous forme métallique.

La majorité du cuivre rejeté dans l'eau est sous forme particulaire et tend à se déposer, à précipiter ou à s'adsorber à la matière organique, au fer hydraté, aux oxydes de manganèse ou aux argiles. L'oxyde cuivreux, Cu_2O , est insoluble dans l'eau contrairement aux formes CuSO_4 , $\text{Cu}(\text{OH})_2$ et CuCl_2 .

L'ion Cu^+ est instable dans l'eau sauf en présence d'un ligand stabilisateur comme les sulfures, les cyanures ou les fluorures. L'ion Cu^{2+} forme de nombreux complexes stables avec des ligands inorganiques, comme les chlorures ou l'ammonium, ou avec des ligands organiques.

Dans le sol, le comportement du cuivre dépend de nombreux facteurs : pH, potentiel redox, capacité d'échange cationique, type et distribution de matières organiques, etc. Le cuivre a tendance à se fixer préférentiellement sur la matière organique, les oxydes de fer, de manganèse, les carbonates et les argiles minéralogiques. Les grandes tendances suivantes ont été relevées : grande solubilité et mobilité à des $\text{pH} < 5$; adsorption par les sols aux pH compris entre 5 et 6 ; au-delà de $\text{pH}=6$, précipitation du cuivre ; au-delà de $\text{pH}=7$, mobilité quasi nulle et formation de complexes avec la matière organique.

Dans l'atmosphère, le cuivre est rejeté sous forme particulaire d'oxyde, de sulfate ou de carbonate ou adsorbé à de la matière particulaire.

- Persistance

Non pertinent.

- Bioaccumulation

Une étude de bioaccumulation portant sur 10 espèces de poissons de rivière a permis de déterminer près d'une vingtaine de BCF, variant de 20 à 950 avec une moyenne de 184. Un BCF expérimental de 13 est également disponible pour *Cyprinus carpio*.

L'absorption du cuivre par les plantes est fonction du pH du sol, qui contrôle l'activité des ions Cu^{2+} même si l'absorption du cuivre sous forme anionique n'est pas à exclure. Le zinc, le calcium, le potassium et l'ammonium exercent un effet antagoniste sur l'absorption du cuivre par les racines. La plus grande partie du cuivre présent dans les racines n'est pas transférée vers les parties aériennes.

Plusieurs études sur végétaux ont permis de mettre en évidence des valeurs de BCF comprises entre 0,006 à 0,60 chez la laitue, entre 0,02 et 0,37 chez le pois, entre 0,006 et 0,11 chez le chou-rave, entre 0,05 et 0,61 chez la betterave et entre 0,02 et 0,28 chez la carotte.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

L'accumulation du cuivre est dépendante des concentrations d'exposition, ce qui peut expliquer la grande variation des valeurs de BCF observées.

- **Ecotoxicité aquatique**
 - **Organismes de la colonne d'eau**

- **Ecotoxicité aiguë**

Etant donné le nombre élevé de données d'écotoxicité disponibles, seuls les résultats d'essais chroniques sont reportés.

- **Ecotoxicité chronique**

De très nombreuses données de toxicité chronique sont disponibles pour les différents niveaux trophiques d'eaux douce (> 70 données) et marine (~ 50 données) :

- Algues d'eau douce : NOEC de 5,3 à 330 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- Algues marines : NOEC de 0,64 à 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- Crustacés d'eau douce : NOEC de 0,03 à 40 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- Crustacés marins : NOEC de 3,3 à 60 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- Poissons d'eau douce : NOEC de 0,67 à 340 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- Poisson marin : NOEC (12j) de 55 $\mu\text{g.L}^{-1}$

Des données sont également disponibles pour des groupes taxonomiques plus rarement étudiés (rotifères, mollusques, etc.).

- **Organismes benthiques**

- Organismes benthiques exposés par le sédiment : 12 à 1078 mg.kg^{-1} sédiment sec

- **Ecotoxicité pour les organismes terrestres, y compris les prédateurs**

- **Ecotoxicité aiguë**

Etant donné le nombre élevé de données d'écotoxicité disponibles, seuls les résultats d'essais chroniques sont reportés.

- **Ecotoxicité chronique**

Là aussi, de nombreuses données sont disponibles pour les organismes terrestres, :

- Plantes : NOEC de 200 à 1000 mg.kg^{-1} sol sec
- Oligochètes : NOEC de 13 à 500 mg.kg^{-1} sol sec
- Collemboles : NOEC (17s) de 2608 mg.kg^{-1} sol sec

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

- Acariens : NOEC (10s) de 168 mg.kg⁻¹ sol sec
- Micro-organismes : NOEC de 4 à 3321 mg.kg⁻¹ sol sec
- **Empoisonnement secondaire**
 - Rat : NOEC=171 mg.kg⁻¹ de nourriture ingérée (valeur retenue pour l'évaluation, de nombreuses autres valeurs sont disponibles)

▪ PNEC

Substances chimiques (n° CAS)	Compartiment	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Cuivre et dérivés (7440-50-8)	PNEC _{aqua_eau douce}	Méthode statistique :			
		2	1,6	µg.L ⁻¹	INERIS (2009)
	10	0,8	µg.L ⁻¹		
	PNEC _{sed}	50	0,8	mg.kg ⁻¹ de sédiment sec	INERIS (2009)
	PNEC _{sol}	Méthode statistique :		2,4	mg.kg ⁻¹ de sol humide
3		2,7	mg.kg ⁻¹ de sol sec		
PNEC _{orale}	30	5,7	mg.kg ⁻¹ de nourriture	INERIS (2009)	

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Tableau 1 : Nom et principaux synonymes du cuivre et de ses principaux composés, numéros d'identification

Substance chimique		N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
cuivre élémentaire	Cuivre	7440-50-8	231-159-6	copper	solide
	Cu				
composés du cuivre	Acétate de cuivre Cu(CH ₃ COO) ₂	142-71-2	205-553-3	di-acétate de cuivre acetic acid, copper(2+) salt acetic acid, cupric salt copper(2+) acetate copper diacetate copper(2+) diacetate cupric diacetate	solide cristallisé
	Chlorure cuivreux CuCl	7758-89-6	231-842-9	monochlorure de cuivre cuprous chloride	solide cristallisé
	Chlorure cuivrique CuCl ₂	7447-39-4	231-210-2	dichlorure de cuivre copper chloride copper bichloride copper dichloride cupric chloride	solide cristallisé
	Hydroxyde de cuivre Cu(OH) ₂	20427-59-2	243-815-9	dihydroxyde de cuivre hydrate de cuivre copper hydroxide	gel ou solide cristallisé
Oxyde cuivreux Cu ₂ O	1317-39-1	215-270-7	oxyde rouge de cuivre protoxyde de cuivre copper hemioxide copper (1+) oxide dicopper oxide cuprous oxide	solide cristallisé ou poudre amorphe	

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
Oxyde cuivrique CuO	1317-38-0	215-269-1	bioxyde de cuivre oxyde noir de cuivre copper monoxide copper oxide copper (2+) oxide cupric oxide	poudre ou grains amorphes
Sulfate de cuivre CuSO ₄	7758-98-7	231-847-6	copper sulfate copper (II) sulfate cupric sulfate cupric sulphate	solide cristallisé ou poudre amorphe

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

Impuretés

HSDB indique la nature et la teneur moyenne des impuretés dans le cuivre. Les valeurs exprimées en ppm sont les suivantes : antimoine (3,41), arsenic (1,39), bismuth (0,36), fer (6,07), plomb (4,08), oxygène (327,25), nickel (3,41), sélénium (1,10), argent (11,19), soufre (10,00), tellurium (1,16), étain (1,63) (HSDB, 2002a, 2002b, 2002c, 2002d, 2002e, 2002f, 2003).

1.2 Principes de production (révision 2019)

Le cuivre se présente sous forme de sels contenant 30 à 90 % de cuivre, eux-mêmes mélangés aux stériles et quelquefois à d'autres métaux comme l'or et l'argent. Un minerai est considéré comme riche à partir de 1,8 % de cuivre.

Les minerais de cuivre se présentent généralement sous 2 formes :

- Les minerais sulfurés qui sont les plus répandus et représentent plus de 80 % de la production mondiale (chalcopyrite CuFeS₂, chalcosine Cu₂S, covelline CuS, bornite Cu₅FeS₄, énéargite Cu₃AsS₄) ;
- Les minerais oxydés qui sont des carbonates complexes ayant subi une oxydation par l'eau et l'air au cours des âges (malachite Cu₂CO₃(OH)₂, cuprite Cu₂O, azurite Cu₃(CO₃)₂(OH)₂, diopside CuO₃H₂O).

Cette différenciation définit la technique de métallurgie à suivre pour l'obtention du cuivre pur : hydrométallurgie (voie électrochimique) pour les minerais oxydés, pyrométallurgie (voie chimique) pour les minerais sulfurés. La production du cuivre métal à partir de minerai est dite primaire, la production de cuivre secondaire est réalisée à partir de produits recyclés.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

1.3 Utilisations et restrictions d'usages (révision 2019)

1.3.1 Utilisations

Le cuivre et ses composés ont de nombreuses applications industrielles (INRS, 2013):

- Fabrication de nombreux alliages à base de cuivre : bronze (avec l'étain), laiton (avec le zinc), cupor-alliages tels que constantan, monel (avec le nickel), maillechort (avec le nickel et le zinc), alliage de Devarda (avec l'aluminium et le zinc), alliages de joaillerie (avec l'or et l'argent) ;
- Utilisation dans la fabrication de matériels électriques, de matériels pour l'électronique, la plomberie, de matériels pour l'automobile, le bâtiment, les équipements industriels, fabrication de pièces de monnaie ;
- Fabrication de catalyseurs en synthèse organique (Cu, Cu(CHCOO), CuCl, CuCl, CuO, Cu(NO), CuCl(OH)) ;
- Fabrication de bains colorants pour métaux, de pigments pour le verre, les céramiques, les émaux, les peintures, encres et vernis (Cu(CH COO), CuCl, CuO, CuO, Cu(NO), CuSO) ;
- Industrie pétrolière : agents désodorisants, désulfurants, agents de flottation (CuCl, CuCl, CuSO) ;
- Industrie textile : teinture des textiles, mordant, tannage du cuir (CuSO, Cu(CH COO), CuCl, Cu(NO));
- Hydrométallurgie : raffinage des métaux (CuO, CuO, CuCl) ;
- Galvanoplastie, traitements de surfaces (CuCl, CuCl), électrodes de galvanisation, bains électrolytiques (CuCl, CuSO) ;
- Soudage : fabrication de pâtes pour brasures (CuO) ;
- Agents de polissage pour les verres optiques (CuCl) ;
- Fabrication de produits biocides : produits antisalissure (Cu, CuNCS, CuO), produits de protection du bois (CuO, CuCO +Cu(OH), Cu(OH)), désinfectants non en contact avec les denrées alimentaires (CuSO) ;
- Fabrication de produits phytopharmaceutiques : herbicides, fongicides (anti-mildiou) (CuO, Cu(OH)), bouillie bordelaise (CuSO4 avec l'hydroxyde de calcium Ca(OH)), sulfate de cuivre tribasique) ;
- Photographie : fixateur (CuCl) ;
- Pyrotechnie : production de couleurs dans les compositions pyrotechniques (CuCl, CuO, CuSO, Cu(NO)).

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

1.3.2 Restrictions d'usage

- Le cuivre métal, ses minerais, concentrés et principaux composés ne sont pas concernés par des restrictions selon REACH. Seuls les composés contenant aussi de l'arsenic ou du cadmium sont concernés par l'Annexe XVII (liste des restrictions) du règlement REACH. Par ailleurs les boues issues du raffinage électrolytique du cuivre, décuivrées, qui sont retraitées pour en extraire les sous-produits mineurs (Se, Te, métaux précieux, etc.) sont listées dans les Appendices 5 et 6 de l'Annexe XVII.
- Les composés de cuivre **ont été inclus** comme substances actives pour les produits phytopharmaceutiques selon la directive 2009/37/CE du 23 avril 2009 de la Commission européenne, modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil. De plus, les composés du cuivre ont été approuvés pour 7 ans à compter du 1er janvier 2019, soit jusqu'au 31 décembre 2025, en tant que **substance candidate à la substitution**, par le règlement d'exécution (UE) 2018/1981 de la Commission du 13 décembre 2018.
- Le cuivre fait partie de la liste des polluants spécifiques de l'état écologique des eaux de surface : arrêté du 7 août 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux.

1.4 Principales sources d'exposition (révision 2019)

Le cuivre est présent dans l'environnement de manière ubiquitaire. Sa concentration moyenne dans l'écorce terrestre est estimée à environ 55 ppm.

Le transport par le vent des poussières de sol, les éruptions volcaniques, les décompositions végétales, les feux de forêts et les aérosols marins constituent les principales sources naturelles d'exposition.

Les apports de cuivre anthropique ont principalement pour origine :

- les activités industrielles qui émettent majoritairement dans les eaux et les sols ;
- les activités urbaines et le trafic routier qui émettent principalement dans l'air ;
- les activités agricoles (les épandages des fumiers et lisiers de bovins, porcins et de volailles ; les traitements phytosanitaires des cultures des vignes et des arbres ; l'utilisation d'engrais minéraux ; l'épandage de composts et des boues issues des STEP) qui émettent principalement vers les sols.

Les principaux émetteurs de cuivre vers l'eau sont le traitement des déchets, le secteur des transports et l'industrie. Le secteur des transports représente près de 90 % des émissions de cuivre vers l'atmosphère. Le principal émetteur de cuivre vers le sol est l'agriculture (plus de 70 %). De façon agrégée pour tous les compartiments de l'environnement, les principaux émetteurs de cuivre sont l'agriculture et secteur des transports, donc des sources principalement diffuses.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Concentrations ubiquitaires

Tableau 2 : Concentrations habituelles¹ retrouvées dans les milieux

Milieu	Concentrations ou gamme de concentrations	Référence																				
Air																						
Air intérieur [particules]	<p>Allemagne - dépôts de poussières, sur 1 année, dans les foyers de population adulte (25-69 ans) (n = 3 277 échantillons, entre 1990 et 1992) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Percentile</th> <th>Concentration mesurée (µg.m⁻².j⁻¹)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>< 0,3</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>0,9</td> </tr> <tr> <td>95</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>98</td> <td>4,0</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>48,8</td> </tr> <tr> <td>moyenne arithmétique</td> <td>0,98</td> </tr> <tr> <td>moyenne géométrique</td> <td>0,33 Intervalle de confiance à 95% : [0,32 ; 0,34]</td> </tr> <tr> <td>Nombre de prélèvements < à la LOQ</td> <td>1 167 (soit 35% de l'échantillon)</td> </tr> </tbody> </table> <p>LOQ : Limite de Quantification</p>	Percentile	Concentration mesurée (µg.m ⁻² .j ⁻¹)	10	< 0,3	50	0,3	90	0,9	95	1,5	98	4,0	100	48,8	moyenne arithmétique	0,98	moyenne géométrique	0,33 Intervalle de confiance à 95% : [0,32 ; 0,34]	Nombre de prélèvements < à la LOQ	1 167 (soit 35% de l'échantillon)	<p>German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II) : Seifert <i>et al.</i>, 2000b Seifert <i>et al.</i>, 2000a</p>
	Percentile	Concentration mesurée (µg.m ⁻² .j ⁻¹)																				
	10	< 0,3																				
	50	0,3																				
	90	0,9																				
	95	1,5																				
	98	4,0																				
	100	48,8																				
	moyenne arithmétique	0,98																				
	moyenne géométrique	0,33 Intervalle de confiance à 95% : [0,32 ; 0,34]																				
Nombre de prélèvements < à la LOQ	1 167 (soit 35% de l'échantillon)																					

¹ Point d'attention : au regard des données disponibles dans la littérature, les informations rapportées ici sont définies comme le cumul d'une concentration dite « de fond » (exemple : le fond pédogéochimique pour les sols), et d'activités anthropiques diffuses.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Milieu	Concentrations ou gamme de concentrations	Référence																				
	<p>Allemagne - dépôts de poussières, sur 1 année, dans les foyers avec enfants (6-14 ans) (n = 600 échantillons, entre 1990 et 1992) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Percentile</th> <th>Concentration mesurée ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{j}^{-1}$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>< 0,3</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>95</td> <td>2,3</td> </tr> <tr> <td>98</td> <td>11,6</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>44,8</td> </tr> <tr> <td>moyenne arithmétique</td> <td>1,28</td> </tr> <tr> <td>moyenne géométrique</td> <td>0,49 Intervalle de confiance à 95% : [0,45 ; 0,53]</td> </tr> <tr> <td>Nombre de prélèvements < à la LOQ</td> <td>108 (soit 18 % de l'échantillon)</td> </tr> </tbody> </table> <p>LOQ : Limite de Quantification</p>	Percentile	Concentration mesurée ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{j}^{-1}$)	10	< 0,3	50	0,5	90	1,2	95	2,3	98	11,6	100	44,8	moyenne arithmétique	1,28	moyenne géométrique	0,49 Intervalle de confiance à 95% : [0,45 ; 0,53]	Nombre de prélèvements < à la LOQ	108 (soit 18 % de l'échantillon)	
Percentile	Concentration mesurée ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{j}^{-1}$)																					
10	< 0,3																					
50	0,5																					
90	1,2																					
95	2,3																					
98	11,6																					
100	44,8																					
moyenne arithmétique	1,28																					
moyenne géométrique	0,49 Intervalle de confiance à 95% : [0,45 ; 0,53]																					
Nombre de prélèvements < à la LOQ	108 (soit 18 % de l'échantillon)																					
Air ambiant	<p>Pas de données génériques. Données ponctuelles et locales de mesures auprès du réseau des Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA)</p>	<p>Sites Internet des 13 AASQA de Métropole et des 5 AASQA en DOM, accessibles depuis le portail ATMO France (https://atmo-france.org/la-carte-des-aasqa/)</p>																				
Eau																						
Eau de surface	<p>Données locales de mesures disponibles sur la base Naiades, pour les eaux et les matières en suspension dans les eaux.</p>	<p>Base de données « Naiades » sur la qualité des eaux de surface (http://www.naiades.eaufrance.fr/)</p>																				
Eau souterraine	<p>Données locales de mesures disponibles sur la base ADES</p>	<p>Base de données « ADES » sur la qualité des eaux souterraines (http://www.ades.eaufrance.fr/)</p>																				

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Milieu	Concentrations ou gamme de concentrations	Référence
Sédiment		
Sédiment [continent]	Données locales de mesures disponibles sur la base Naiades	Base de données « Naiades » sur la qualité des eaux de surface (http://www.naiades.eaufrance.fr)
Sédiment [littoral]	Données locales de mesures disponibles sur la base Quadrige de l'IFREMER - Réseau de suivi de la contamination chimique ROCCHSED	Base Quadrige via SURVAL (https://wwz.ifremer.fr/surval/)
Sol		
FPGA - Fonds Pédogéochimiques Anthropisés urbains*	Données locales de mesures d'échantillons de sols de surface prélevés en milieu urbain dans les agglomérations en France Métropolitaine	Base de Données des analyses de Sols Urbains français, dite BDSolU (http://www.bdsolu.fr)
RMQS - Réseau de Mesure de la Qualité des Sols	<p><i>RMQS : base de données d'analyse du réseau de 2 200 sites d'échantillonnage (dont 18 en Outre-Mer), répartis de façon systématique selon une grille de mailles de 16 x 16 km. Deux campagnes de collecte ont eu lieu entre 200/2009, et 2016/2027 (en cours). Il s'agit majoritairement de sols agricoles ou forestiers et dans une moindre part de sols urbains : 40% de terres agricoles arables avec succession cultures, 25% de prairies permanentes, 27% de surfaces boisées, 8% divers (terres agricoles avec cultures pérennes type vignes, milieux naturels, parcs et jardins urbains, friches).</i></p> <p><i>Un protocole d'échantillonnage et d'analyse strict a été défini, et encadré par l'INRA. L'ensemble des échantillons ont été analysés par un seul et unique laboratoire (laboratoire d'Analyse des Sols d'Arras de l'INRA).</i></p>	
	Guadeloupe et Martinique : Carte des teneurs en éléments traces métalliques <u>totaux</u> des horizons de surface (0-30 cm) des sols de la Guadeloupe et de la Martinique : localisation et gamme de concentrations (en mg.kg ⁻¹)	Gis Sol, 2011
	Cartogramme des teneurs en cuivre <u>extractible</u> (en mg.kg ⁻¹). Données issues de la première campagne RMQS (2000-2009)	Gis Sol, mai 2015 (dernière mise à jour des cartes en ligne)
Cartogramme des teneurs en cuivre <u>total</u> (en mg.kg ⁻¹). Données issues de la première campagne RMQS (2000-2009)	<p>Cartes disponibles et visualisables par requête spécifique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - depuis le webservice de Gis Sol http://www.gissol.fr/donnees/webservices - Et le catalogue des données en libre accès de l'INRA sur le portail Agroenvgeo https://agroenvgeo.data.inra.fr 	

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Milieu	Concentrations ou gamme de concentrations	Référence
RMQS - Réseau de Mesure de la Qualité des Sols (suite)	<p>Cartogramme des seuils de détection d'anomalies pour 8 éléments traces métalliques (vibrisses supérieures), calculés à partir des teneurs du RMQS - Jeu de données disponible sous format SIG, pour le territoire national :</p> <ul style="list-style-type: none"> Vibrisses pour le cuivre total pour les horizons 0-30 cm et 30-50 cm ; Vibrisses pour le cuivre extractible pour les horizons 0-30 cm et 30-50 cm. <p>Remarques :</p> <ul style="list-style-type: none"> La vibrisse (supérieure) d'un ensemble de valeurs d'une variable statistique est égale au 3ème quartile augmenté de 1,5 fois l'écart entre les 1ers et 3èmes quartiles. Ces vibrisses jouent un rôle d'indicateur de tendance régionale prenant en compte à la fois le bruit de fond géochimique et les apports d'origine anthropique. Elles correspondent à la teneur limite au-delà de laquelle une valeur peut être considérée comme une anomalie. Elles permettent de détecter les anomalies ponctuelles tout en s'affranchissant d'anomalies étendues ; compte tenu du mode d'acquisition des données utilisées, les auteurs attirent l'attention qu'il est incorrect d'utiliser les vibrisses à une résolution plus fine que la maille de 16x16 km. En effet, il est important de noter que les calculs ne prennent pas en compte les processus pédologiques locaux. 	<p>Saby N. <i>et al.</i>, 2018a pour le Gis Sol</p> <p>Jeu de données complet disponible et téléchargeable sur le portail data de l'INRA : https://doi.org/10.15454/UEZXBY</p> <p>Cartogrammes directement visualisables pour les vibrisses pour le cuivre total (0-30 cm et 30-50 cm) par requête spécifique :</p> <ul style="list-style-type: none"> depuis le webservice de Gis Sol http://www.gissol.fr/donnees/webservices Et le catalogue des données en libre accès de l'INRA sur le portail Agroenvgeo https://agroenvgeo.data.inra.fr
	<p>Prédictions spatiales des teneurs <u>totales</u> en cuivre (en mg.kg⁻¹). Carte obtenue à l'aide d'un algorithme géostatistique robuste des teneurs mesurées dans le cadre du RMQS, afin de fournir des estimations spatialisées à une résolution de 1000 m.</p>	<p>Saby N. <i>et al.</i>, 2018b pour le Gis Sol</p> <p>Jeu de données complet disponible et téléchargeable sur le portail data de l'INRA : https://doi.org/10.15454/VN9F6H</p> <p>Cartes directement visualisables par requête spécifique :</p> <ul style="list-style-type: none"> depuis le webservice de Gis Sol http://www.gissol.fr/donnees/webservices Et le catalogue des données en libre accès de l'INRA sur le portail Agroenvgeo https://agroenvgeo.data.inra.fr
	<p>Prédictions spatiales des teneurs en cuivre <u>extractible</u> (en mg/kg). Carte obtenue à l'aide d'un algorithme géostatistique robuste des teneurs mesurées dans le cadre du RMQS, afin de fournir des estimations spatialisées à une résolution de 1000 m.</p>	<p>Saby N. <i>et al.</i>, 2018b pour le Gis Sol</p> <p>Jeu de données complet disponible et téléchargeable sur le portail data de l'INRA : https://doi.org/10.15454/VN9F6H</p> <p>Cartes directement visualisables par requête spécifique :</p> <ul style="list-style-type: none"> depuis le webservice de Gis Sol http://www.gissol.fr/donnees/webservices Et le catalogue des données en libre accès de l'INRA sur le portail Agroenvgeo https://agroenvgeo.data.inra.fr

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Milieu	Concentrations ou gamme de concentrations	Référence
<p>BDETM - Base de Données des Eléments Traces Métalliques</p> <p>[sols agricoles labourés - horizons de surface]</p>	<p><i>BDETM : base de données d'analyse des ETM réglementaires dans les sols agricoles, demandées en préalable aux autorisations d'épandage de boues de station d'épuration et dans une moindre mesure de programmes scientifiques. Deux campagnes de collecte des données réalisées par l'INRA ont eu lieu en 1997/1998 et en 2008/2010, soit près de 73 000 sites pour une centaine de fournisseurs de données.</i></p> <p>Carte des teneurs en Cuivre <u>total</u> par petite région agricole (en mg/kg).</p> <p>Carte construite sur la base du traitement des analyses disponibles de la BDETM pour la période choisie 1990-2000 et agrégées par entité spatiale à l'échelle de la petite région agricole.</p> <p>Remarque : les unités regroupant moins de 10 résultats ne sont pas prises en considération.</p>	<p>Gis Sol, Juin 2016 ((dernière mise à jour des cartes en ligne)</p> <p>Disponible par requête spécifique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - depuis le webservice de Gis Sol http://www.gissol.fr/donnees/webservices - Et le catalogue des données en libre accès de l'INRA sur le portail Agroenvgeo https://agroenvgeo.data.inra.fr
<p>ASPITET - Apports d'une Stratification Pédologique pour l'Interprétation des Teneurs en Eléments Traces</p>	<p>Teneurs totales (en mg/kg) en élément traces dans les sols - Gamme de valeurs « ordinaires » et « d'anomalies naturelles » - Tableau dit « ASPITET ». Dans ce tableau sont présentées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gamme de valeurs couramment observées dans les sols « ordinaires » de toutes géométries ; - Gamme de valeurs observées dans le cas d'anomalies naturelles modérées ; - Gamme de valeurs observées dans le cas de fortes anomalies naturelles <p>Les gammes ont été déterminées sur la base de prélèvements effectués en 1994 sur 1 800 horizons de sols, sur plus de 1000 sites en région rurales, principalement dans le bassin parisien au sens large.</p> <p>Remarque : les gammes ont été obtenues d'après des analyses sur prélèvements obtenues soit par extraction à l'acide fluorhydrique, soit par une extraction à l'eau régale.</p>	<p>Baize, 2000, programme ASPITET, Tableau de concentration repris dans la méthodologie des Sites et Sols Pollués de 2017.</p>

* Comme présenté sur le portail de la BDSolU, « les contributions anthropiques qui se superposent au fond pédogéochimique naturel local sont, a priori, plus élevées dans les agglomérations urbaines qu'en milieu rural, car les sols y sont le réceptacle des retombées atmosphériques locales dues à l'artisanat, à l'industrie (y compris minière), aux chauffages urbain et individuel, au trafic routier, etc... Dans ces conditions, l'usage d'un référentiel rural, pourrait biaiser les études sur la qualité des sols urbains et il convient donc de déterminer un Fond Pédogéochimique Anthropisé Urbain. »

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Tableau 3 : Principaux paramètres physico-chimique pour la (ou les) substance(s) d'intérêt

Paramètre	Nom des substances	Valeur	Étendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	cuivre et composés (cf 1.1 identification / caractérisation)	non concerné		
Seuil olfactif (ppm)	cuivre et composés (cf 1.1 identification / caractérisation)	non concerné		
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	Cu	63,55		ATSDR, 2004 ; HSDB, 2003 ; Merck, 1996 HSDB, 2002b ; Merck, 1996
	Cu(CH ₃ COO) ₂	181,64		Merck, 1996 ; Ullmann, 1986
	CuCl	99,00		HSDB, 2002c ; Merck, 1996 ; Ullmann, 1986
	CuCl ₂	134,45		HSDB, 2002d ; Merck, 1996
	Cu(OH) ₂	97,56		HSDB, 2002a ; Merck, 1996 ; Ullmann, 1986
	Cu ₂ O	143,09		HSDB, 2002e ; Merck, 1996 Merck, 1996 ; Ullmann, 1986
	CuO	79,55		
	CuO ₄ S	252,06		
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	Cu	2 595		HSDB, 2003 ; Merck, 1996 Prager, 1995 ; Ullmann, 1986
	Cu(CH ₃ COO) ₂	(1)		
	CuCl	1 367	1 366-1 367	Guide de la chimie, 2002 ; Ullmann, 1986
	CuCl ₂	(2)		

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Paramètre	Nom des substances	Valeur	Étendue	Référence
	Cu(OH) ₂	(3)		
	Cu ₂ O	1 800		HSDB, 2002a
	CuO	1 026 ⁽⁴⁾		HSDB, 2002d
	CuO ₄ S	(5)		
Pression de vapeur (Pa)	cuivre et composés (cf 1.1 identification / caractérisation)	non disponible		
Densité -vapeur	cuivre et composés (cf 1.1 identification / caractérisation)	non concerné		
-solide	Cu	d ²⁰ ₄ : 8,93	8,89- 8,94	ATSDR, 2004 ; Guide de la chimie, 2002 ; HSDB, 2003 ; Merck, 1996 ; Prager, 1995 ; Ullmann, 1986 Merck, 1996
	Cu(CH ₃ COO) ₂	1,882		Merck, 1996 ; Ullmann, 1986
	CuCl	d ²⁵ ₄ : 4,14		HSDB, 2002c ; Merck, 1996 ; Prager, 1995 ; Ullmann, 1986
	CuCl ₂	d ²⁵ ₄ : 3,39		Guide de la chimie, 2002 ; HSDB, 2002d ; Merck, 1996 ; Ullmann, 1986 Merck, 1996 ; Ullmann, 1986
	Cu(OH) ₂	d ²⁵ ₄ : 3,37		Ullmann, 1986 ATSDR, 2004 ; Guide de la chimie, 2002 ; HSDB, 2002f ; Merck, 1996 ; Prager, 1995 ; Ullmann, 1986
	Cu ₂ O	d ²⁵ ₄ : 6,0		
	CuO	d ²⁵ ₄ : 6,48		
	CuO ₄ S	d ²⁵ ₄ : 3,6		

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Paramètre	Nom des substances	Valeur	Étendue	Référence
Tension superficielle (N.m ⁻³)	cuivre et composés (cf 1.1 identification / caractérisation)	non concerné		
Viscosité dynamique (Pa.s)	cuivre et composés (cf 1.1 identification / caractérisation)	non concerné		
Solubilité (mg.L ⁻¹) dans l'eau	Cu	insoluble		HSDB, 2002c ; Ullmann, 1986 HSDB, 2002d HSDB, 2002a Lide, 2002 Lide, 2002
	Cu(CH ₃ COO) ₂	non disponible		
	CuCl	non disponible		
	CuCl ₂	7,3.10 ⁵ à 20 °C		
	Cu(OH) ₂	2,9 à 25 °C		
	Cu ₂ O	insoluble		
	CuO	(6)		
	CuO ₄ S	2.10 ⁵ à 20 °C 2,2.10 ⁵ à 25 °C		
Log Kow	cuivre et composés (cf 1.1 identification / caractérisation)	non concerné		
Koc (L.kg ⁻¹)	cuivre et composés (cf 1.1 identification / caractérisation)	non concerné		
Coefficient de partage sol-eau : Kp_sol(L.kg ⁻¹)	Cu		2,7 - 6 353 (7)	Buchter <i>et al.</i> , 1989 ; Graham, 1973

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Paramètre	Nom des substances	Valeur	Étendue	Référence
Coefficient de partage sédiments-eau : Kp_sed (L.kg ⁻¹)	cuivre et composés (cf 1.1 <i>identification / caractérisation</i>)	non disponible		
Coefficient de partage Matière en Suspension-eau : Kp_susp (L.kg ⁻¹)				
Constante de Henry (Pa.m ³ .mol ⁻¹)	cuivre et composés (cf 1.1 <i>identification / caractérisation</i>)	non concerné		
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² .s ⁻¹)	cuivre et composés (cf 1.1 <i>identification / caractérisation</i>)	non concerné		
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² .s ⁻¹)	cuivre et composés (cf 1.1 <i>identification / caractérisation</i>)	non disponible		
Coefficient de diffusion à travers le / adsorption sur PEHD (m ² .j ⁻¹)	cuivre et composés (cf 1.1 <i>identification / caractérisation</i>)	non disponible		
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm.h ⁻¹)	cuivre et composés (cf 1.1 <i>identification / caractérisation</i>)	non disponible		

Choix des valeurs :

- (1) se décompose à 240 °C (Merck, 1996)
- (2) se décompose partiellement en CuCl et Cl₂ à partir de 300 °C (Merck, 1996 ; Ullmann 1986)
- (3) se décompose au dessus de 100 °C (Ullmann, 1986)
- (4) se décompose à 1 030 °C (HSDB, 2002)
- (5) se décompose en CuO à 600/650 °C (ATSDR, 2004 ; HSDB, 2002a ; Prager, 1995 ; Ullman, 1986)
- (6) HSDB (2002) indique la mention "pratiquement insoluble" et IUCLID (2000) donne une valeur nulle
- (7) fourchette proposée par Buchter et al., (1989) à partir des valeurs de Kd déterminées sur 11 types de sol différents (pH compris entre 4,3 et 8,5 ; teneur en argile variant de 0,5 à 54,7 %) par des expérimentations en batch : 317

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

L'oxyde cuivreux, Cu_2O , est insoluble dans l'eau (Dameron et Howe, 1998). En revanche, le cuivre est légèrement soluble dans l'acide dilué et lentement soluble dans l'eau ammoniacquée (HSDB, 2003). Les formes CuSO_4 , $\text{Cu}(\text{OH})_2$ et CuCl_2 sont solubles dans l'eau (Dameron et Howe, 1998).

L'ion Cu^+ est instable dans l'eau sauf en présence d'un ligand stabilisateur comme les sulfures, les cyanures ou les fluorures. L'ion Cu^{2+} forme de nombreux complexes stables avec des ligands inorganiques, comme les chlorures ou l'ammonium, ou avec des ligands organiques (ATSDR, 2004 ; Dameron et Howe, 1998).

Dans les milieux aqueux, le comportement du cuivre est influencé par de nombreux processus : complexation avec des ligands organiques (surtout sur les groupes $-\text{NH}_2$ et $-\text{SH}$, et dans une moindre mesure sur le groupe $-\text{OH}$) ou minéraux, adsorption sur des oxydes métalliques, des argiles ou des matières organiques particulaires, bioaccumulation, présence de cations de compétition (Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} ...), présence de sels (OH^- , S^{2-} , PO_4^{3-} , CO_3^{2-} ...), échange entre les sédiments et l'eau (ATSDR, 2004 ; Dameron et Howe, 1998).

La majorité du cuivre rejeté dans l'eau est sous forme particulaire (ATSDR, 2004 ; Dameron et Howe, 1998) et tend à se déposer, à précipiter ou à s'adsorber à la matière organique, au fer hydraté, aux oxydes de manganèse ou aux argiles. Dans l'eau, le cuivre particulaire représenterait de 40 à 90 % du cuivre (ATSDR, 2004). Après introduction du cuivre dans le milieu aquatique, l'équilibre chimique est généralement atteint en 24 heures (Dameron et Howe, 1998).

2.2.2 Dans les sols

Dans la nature, le cuivre se trouve aux états d'oxydation I ou II, sous forme de sulfures, sulfates, carbonates, oxydes et sous forme native minérale (Juste *et al.*, 1995). Le comportement du cuivre dans le sol dépend de nombreux facteurs : le pH du sol, son potentiel redox, sa capacité d'échange cationique, le type et la distribution de matières organiques, la présence d'oxydes, la vitesse de décomposition de la matière organique, les proportions d'argiles, de limons et de sables, le climat, le type de végétation présente... (Adriano, 1986 ; Dameron et Howe, 1998).

Le cuivre forme des liaisons avec les composants du sol plus fortes que les autres cations divalents et la distribution du cuivre dans la solution de sol est moins affectée par le pH que celle des autres métaux (Adriano, 1986 ; ATSDR, 2004 ; Baker et Senft, 1995 ; Kabata-Pendias et Pendias, 1992). Néanmoins, les grandes tendances suivantes peuvent être mises en évidence : le cuivre est plus soluble et plus mobile à des pH inférieurs à 5 (Adriano, 1986) ; l'adsorption du cuivre par les sols est en général le processus dominant aux $5 < \text{pH} < 6$; au-delà de $\text{pH}=6$, la précipitation devient la réaction prépondérante (ATSDR, 2004) ; au-delà de $\text{pH}=7$, le cuivre n'est pratiquement plus mobile (Adriano, 1986).

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Dans les sols, le cuivre se fixe préférentiellement sur la matière organique (cela concerne de 25 à 50 % du cuivre), les oxydes de fer, de manganèse, les carbonates et les argiles minéralogiques (Adriano, 1986 ; Baker et Senft, 1995 ; HSDB, 2003 ; Juste *et al.*, 1995 ; Kabata-Pendias et Pendias, 1992). Inversement, la formation de complexes avec la matière organique augmente pour des pH supérieurs à 7, à cause de la plus grande solubilité de la matière organique du sol aux pH élevés (Adriano, 1986). De fait, la plus grande partie du cuivre reste fortement adsorbée dans les quelques centimètres supérieurs du sol, spécialement sur les matières organiques présentes (Adriano, 1986 ; ATSDR, 2004 ; Dameron et Howe, 1998). Le cuivre migre donc peu en profondeur, sauf dans des conditions particulières de drainage ou en milieu très acide (Adriano, 1986 ; ATSDR, 2004 ; Dameron et Howe, 1998 ; Juste *et al.*, 1995). Par exemple, une mobilisation significative du cuivre ne se produit qu'après une lixiviation prolongée à un pH inférieur à 3 (HSDB, 2003).

2.2.3 Dans l'air

Le cuivre est rejeté dans l'atmosphère sous forme particulaire d'oxyde, de sulfate ou de carbonate ou adsorbé à de la matière particulaire (ATSDR, 2004 ; Dameron et Howe, 1998). La vitesse et la distance de redéposition dépendent des caractéristiques de la source, de la taille des particules et de la vitesse du vent.

2.3 Persistance

Le cuivre est un élément inorganique.

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Seules des valeurs de BCF pour les poissons ont été déterminées. Xiarong *et al.*, 1997 rapporte un BCF de 13 pour *Cyprinus carpio*. Wepener *et al.*, 2000 ont mesuré des BCF sur 10 espèces de poissons différents dans plusieurs rivières. Ils rapportent 18 valeurs de 20 à 950, avec une moyenne de 184 (écart type : 219).

Il est à noter que l'accumulation du cuivre est dépendant des concentrations d'exposition, ce qui peut expliquer la grande variation des valeurs de BCF observées. Ainsi, il n'est pas pertinent d'utiliser une valeur de BCF unique sans connaître les concentrations d'exposition du milieu.

Tableau 4 : Principales données de bio-accumulation dans les organismes aquatiques

Méthode	Espèce	Valeur	Référence
<i>In situ</i>	10 poissons de rivière	moy. 184 (écart type : 219) [20 à 950]	Wepener <i>et al.</i> , 2000
Non précisée	<i>Cyprinus carpio</i>	13	Xiarong <i>et al.</i> , 1997

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Bioaccumulation du cuivre dans les végétaux

L'absorption du cuivre par les plantes est fonction du pH du sol, qui contrôle l'activité des ions Cu^{2+} contenus dans la solution en contact avec les racines. Cependant, l'absorption du cuivre sous forme anionique n'est pas à exclure (Juste *et al.*, 1995). Le zinc, le calcium, le potassium et l'ammonium exercent un effet antagoniste sur l'absorption du cuivre par les racines (Baker et Senft, 1995 ; Juste *et al.*, 1995).

La plus grande partie du cuivre présent dans les racines n'est pas transféré vers les parties aériennes (Adriano, 1986 ; Baker et Senft, 1995 ; Juste *et al.*, 1995 ; Kabata-Pendias et Pendias, 1992).

Par ailleurs, le cuivre adsorbé, par exemple sur des argiles, n'est pas disponible pour les végétaux terrestres (ATSDR, 2004).

Facteur de bioconcentration du cuivre depuis les sols

L'INERIS recommande de consulter la Base de données sur les teneurs en éléments traces métalliques de plantes potagères - BAPPET V1.2 ⁽²⁾ (ADEME, INERIS, CNAM, INP, ENSAT, ISA, INRA, 2012). La base indique des concentrations en cuivre dans les végétaux et dans des sols, permettant de calculer un BCF ; pour certaines données, les concentrations dans d'autres milieux environnementaux (eau, air) sont également renseignées. Pour le cuivre, 1231 couples de données végétaux-sol sont actuellement disponibles.

Lors de l'interrogation de la base de données, il est possible de choisir les modalités de certains paramètres (paramètres liés à la plante, au sol, au contexte environnemental, à l'origine de la pollution, au type expérimental, etc.) afin de se rapprocher des conditions propres à la situation étudiée.

Il appartient à l'utilisateur averti de sélectionner les données qui lui apparaîtront pertinentes eu égard à son cas d'étude. Ce travail est facilité par la mise en place du filtre de sélection. Les auteurs de la base de données attirent cependant l'attention des utilisateurs sur le travail d'analyse critique des résultats qu'ils doivent mener pour exploiter ces données. Dans ce sens, il est recommandé aux utilisateurs de consulter les informations sur le contexte environnemental accompagnant les données de contamination des plantes et notamment l'origine de la contamination (ces informations sont présentes dans les fiches de renseignement). La variabilité des concentrations des ETM pour une même espèce végétale, cultivée dans des conditions apparemment similaires, peut être importante. Il convient donc de ne pas extraire une ou quelques données et de ne pas utiliser uniquement la moyenne de l'ensemble des données sélectionnées, ce qui aboutirait inévitablement à masquer cette variabilité et à une estimation peu fiable de la contamination des plantes.

² Cette base regroupe sur un support unique des informations documentaires relatives à la contamination des plantes potagères par les éléments traces métalliques (ETM)², dont le cuivre, issues principalement des publications scientifiques récentes. Elle est gratuite et téléchargeable sur le site <http://www.ademe.fr/base-donnees-teneurselements-traces-metalliques-plantes-potageres-bappet-presentation-notice-dutilisation-et-fonctionne-sur-ACCESS-2003-et-2007>.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (ATSDR, 2004 ; ECHA, 2013c, d, e, b, a, 2017 ; INRS, 2013 ; OMS IPCS, 1998 ; RAR, 2016 ; RIVM, 2001 ; Santé Canada, 2019 ; US EPA, 2009 ; US EPA (IRIS), 1988). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

3.1 Devenir dans l'organisme

Le cuivre est un élément essentiel chez l'homme et l'animal, impliqué dans de nombreuses voies métaboliques, notamment pour la formation d'hémoglobine et la maturation des polynucléaires neutrophiles. De plus, il est un co-facteur spécifique de nombreuses enzymes et métalloprotéines de structure (OMS IPCS, 1998). Le cuivre intervient également dans de nombreux processus physiologiques, notamment la formation des tissus neurologiques, immunologiques et connectifs, ainsi que la régulation thermique (Santé Canada, 2019). La valeur nutritionnelle de référence, c'est-à-dire l'apport quotidien recommandé, est de 1 mg pour le cuivre chez l'adulte (JOCE, 2011).

3.1.1 Études chez l'homme

3.1.1.1 Absorption

L'absorption de cuivre est possible par toutes les voies mais elle s'effectue de manière prépondérante par voie orale.

Inhalation

L'absorption pulmonaire de cuivre sous forme de poussières, de fumées, ou d'aérosol est possible mais le taux d'absorption par cette voie chez l'homme n'est pas déterminé (RIVM, 2001). Une exposition chronique à des vapeurs de "bouillie bordelaise" (sulfate de cuivre) chez des salariés induit une augmentation de l'absorption et de l'accumulation de cuivre dans l'organisme (OMS IPCS, 1998).

Voie orale

L'absorption digestive a lieu principalement au niveau de l'estomac et du jéjunum. Le taux d'absorption par voie orale est très variable, de 15 à 97 % notamment en fonction de la forme chimique (Barceloux, 1999 ; Collins et Klevay, 2011 ; de Romana *et al.*, 2011 ; Gaetke *et al.*, 2014 ; Strickland *et al.*, 1972). L'absorption suit un processus saturable (quand la dose augmente, la fraction absorbée diminue) (Bügel *et al.*, 2005). Dans les régimes alimentaires typiques des pays développés, l'absorption du cuivre serait en moyenne de 30 à 40 % (Santé Canada, 2019). En se basant sur les études humaines d'Harvey de 2003 (12 sujets) et 2005 (6 sujets), où l'excrétion fécale a été prise en compte dans le calcul de l'absorption réelle de cuivre par voie orale, l'EFSA a retenu une valeur moyenne d'absorption de 50 % pour tous les âges et différents stades de la vie (EFSA, 2015).

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Dans la lumière intestinale, le cuivre est en grande partie lié aux acides aminés. Son absorption sous forme ionique (Cu^{2+} ou Cu^+) reste à confirmer (EFSA, 2015). Les nouveau-nés et les nourrissons semblent être plus sensibles au cuivre en raison d'une absorption intestinale accrue et d'un système hépatobiliaire immature (Collins et Klevay, 2011).

Voie cutanée

Deux études *in vitro* réalisées à partir de peau humaine (Maas, 2012, 2015) ont permis d'établir des taux d'absorption cutanée d'environ 1 et 9 % pour respectivement des préparations concentrées ($1,5 \text{ g Cu.L}^{-1}$) et diluées ($0,33 \text{ g Cu.L}^{-1}$) indépendamment de la forme chimique de cuivre ou du type de formulation.

3.1.1.2 Distribution

Après absorption au niveau de la partie haute de l'intestin grêle, le cuivre est immédiatement lié à l'albumine, à la transcupréine ou à des acides aminés, avant d'atteindre la circulation porte hépatique. Au cours de ce premier passage, environ 40 % du cuivre sont transportés vers le foie où le cuivre est transféré d'une protéine chaperonne à la protéine ATP7B (le transporteur affecté par la maladie de Wilson), puis à la céruloplasmine (Cp). Le complexe Cu^{++} -Cp est ensuite excrété soit dans la bile, soit dans la grande circulation (de Romana *et al.*, 2011 ; Gitlin, 2014). A partir de la circulation générale, il se distribue dans tout l'organisme associé pour une large part à la céruloplasmine (environ 75 à 98 % du cuivre plasmatique), le cuivre libre pouvant se lier à l'albumine et divers acides aminés (Santé Canada, 2019).

Les plus fortes concentrations tissulaires en cuivre sont mesurées au niveau du foie, des muscles et de la moelle osseuse. Le cuivre se distribue majoritairement dans le foie avec des taux physiologiques chez l'adulte de 18 à 45 mg de cuivre.g⁻¹ de matière sèche. La demi-vie du cuivre dans le sang est de 2 à 5 semaines chez l'adulte (Barceloux, 1999 ; Ellingsen *et al.*, 2007). Les valeurs physiologiques de cuivre dans le sérum peuvent varier d'un individu à l'autre et sont généralement inférieures à 1 500 µg.L⁻¹ (Biotox, 2017 ; Cesbron *et al.*, 2013). Ces valeurs sont plus élevées de 10 % chez la femme (OMS, 1996).

L'élimination du cuivre par les phanères est documentée aussi bien par une exposition par inhalation que par voie orale. En effet, une augmentation du taux de cuivre dans les cheveux (705,7 mg.g⁻¹ versus 8,9 mg.g⁻¹ chez les témoins) est rapportée chez des salariés exposés à des concentrations dans l'air de 0,64-1,05 mg Cu.m⁻³ (Finelli *et al.*, 1981), de même, que sur de jeunes hommes volontaires successivement soumis à un apport journalier en cuivre dans l'alimentation de 1,6 mg ($9,2 \pm 3,1 \text{ µg.g}^{-1}$ dans les cheveux), puis 7,8 mg ($21,1 \pm 5,9 \text{ µg.g}^{-1}$ dans les cheveux) (Turnlund *et al.*, 2004).

Des données issues de l'animal permettent d'anticiper une augmentation probable du transfert du cuivre de la mère au fœtus au cours de la grossesse, le métabolisme du cuivre étant similaire dans les deux espèces (EFSA, 2015). Cette hypothèse demande toutefois à être confirmée.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Le cuivre ne s'accumule pas dans l'organisme, sauf dans le cas de maladies génétiques comme la maladie de Wilson ou lors d'administrations chroniques à des doses anormalement élevées (60 mg par personne et par jour) où il s'accumule dans le foie (RAR, 2016).

3.1.1.3 Métabolisme

Le cuivre est un oligo-élément qui n'est pas métabolisé. Néanmoins il est associé à de nombreuses enzymes pour intervenir notamment dans la régulation des neurotransmetteurs (dopamine β -hydrolase), le métabolisme du fer (via la céruloplasmine), le métabolisme oxydatif du glucose (cytochrome oxydase), l'élimination des radicaux libres (la superoxyde dismutase) ou encore dans la cohésion des fibrilles de collagène sous l'action de la lysyl-oxydase, (ATSDR, 2004).

La cytotoxicité du cuivre observée lors d'intoxication se ferait par inhibition enzymatique du système pyruvate-oxydase par compétition au niveau des groupements sulfhydriles des protéines. La glucose-6-phosphate-deshydrogénase (G6PD) et la glutathion-réductase sont inhibées (inhibition compétitive) proportionnellement à la concentration intracellulaire du cuivre (Barceloux, 1999). De plus, le cuivre en excès produit des radicaux libres responsables de lésions cellulaires au niveau de l'ADN et d'organites tels que les mitochondries ou les lysosomes (OMS IPCS, 1998).

3.1.1.4 Elimination

L'excrétion biliaire représente le principal mécanisme par lequel est régulée la quantité totale de cuivre dans l'organisme (Van Den Berghe et Klomp, 2009), d'où une excrétion majoritairement (90 à 100 %) par voie fécale (Santé Canada, 2019). L'excrétion urinaire de cuivre est très faible (0,5-3 %) soit environ 30-60 μg par jour chez l'adulte (Harris, 1991 ; Turnlund *et al.*, 2005).

L'élimination du cuivre est moindre chez les enfants âgés de moins de 1 an, en raison du faible développement du système de transport biliaire (Muller_Hocker *et al.*, 1988), de même que chez les individus déficients en glucose-6-phosphatase déshydrogénase (Calabrese et Moore, 1979).

Chez la femme, les concentrations en cuivre dans le lait diminuent au cours de l'allaitement, le régime alimentaire n'ayant aucune influence sur sa concentration (EFSA, 2015). La concentration moyenne au cours des 6 premiers mois d'allaitement a été estimée à 350 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

Résumé : Le cuivre est un élément essentiel chez l'homme, impliqué dans de nombreuses voies métaboliques et comme co-facteur spécifique de nombreuses enzymes et métalloprotéines. Le taux d'absorption est de 50 % en moyenne par voie orale et < à 10 % par voie cutanée. Le cuivre présente une large distribution dans l'organisme principalement dans le foie. Il est très majoritairement éliminé par voie fécale. Cette élimination est réduite chez les enfants de moins de 1 an, et les individus déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

3.1.2 Études chez l'animal

3.1.2.1 Absorption

Inhalation

L'absorption de cuivre est possible par inhalation. Le cuivre est présent dans les capillaires pulmonaires chez le rat, 3 heures après une exposition à un aérosol d'oxyde de cuivre (Batsura, 1969).

Voie orale

L'absorption par voie orale serait voisine de 30 à 40 % par 24 heures chez le rat (Linder et Hazegh-Azam, 1996). Sur la base des résultats de l'étude non publiée de Leeming (2003), l'EFSA, 2018 retient une absorption en moyenne de 50 % par voie orale chez l'animal (de 10 % à 50 % pour des apports respectifs d'élevés à faibles).

Il a été montré chez le rat que l'absorption par voie orale (20 mg Cu.kg⁻¹) de différents sels de cuivre (dihydroxyde, oxychlorure, bouillie bordelaise, et sulfate tribasique) était similaire, à savoir rapide avec une demi-vie de 10,13 heures (étude non publiée de 2004) (RAR, 2016, vol. 3). En outre, une plus grande absorption intestinale a été observée chez les ratons à la naissance en raison de l'immaturation des mécanismes digestifs et homéostatiques à ce stade du développement (OMS, 2004).

3.1.2.2 Distribution

Les études de toxicocinétique menées chez l'animal n'ont en particulier pas montré d'accumulation du cuivre dans l'organisme (INRS, 2013).

Au cours de la gestation, le transfert placentaire du cuivre de la mère au fœtus, se ferait par l'intermédiaire de deux protéines chaperonnes (ATP7A transporterait le cuivre du placenta au fœtus, et l'ATP7B renverrait l'excès de cuivre du fœtus au sang maternel (Hardman *et al.*, 2004 ; Hardman *et al.*, 2006). Chez le rat, le transport du cuivre vers le fœtus aurait tendance à augmenter à partir du 17^{ème} jour de la gestation (21 jours chez le rat), pour se poursuivre au cours de la période post-natale (Lenartowicz *et al.*, 2015). Ces données n'ont pas été confirmées chez la femme, mais le métabolisme du cuivre étant similaire dans les deux espèces, le mécanisme diffère probablement peu (EFSA, 2015).

3.1.2.3 Métabolisme

Le cuivre n'est pas métabolisé.

3.1.2.4 Elimination

Les voies d'éliminations chez l'animal sont comparables à celles décrites chez l'homme.

Résumé : Chez l'animal, le devenir du cuivre par ingestion ou par inhalation est identique à celui décrit chez l'homme.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

3.2 Toxicologie aiguë

3.2.1 Études chez l'homme

3.2.1.1 Inhalation

Chez des salariés au poste de travail, l'exposition entre 1 et 3 mg.m⁻³ de poussières de cuivre sur de courtes périodes (non précisées) a entraîné l'apparition d'un goût sucré sans autre symptôme rapporté (Etude non publiée de Whitman, 1957 citée dans OEHHA, 2008).

3.2.1.2 Voie orale

Les cas d'intoxications aiguës par voie orale sont rares et généralement dus à des contaminations de boissons ou à des ingestions accidentelles ou volontaires (suicides) de grandes quantités (de 0,4 à 100 g de cuivre) de sels de cuivre et notamment de sulfate de cuivre (bouillie bordelaise) (Chuttani *et al.*, 1965). Les cas d'intoxications par l'eau de boisson correspondent également à des doses élevées, de 35 à 200 mg.L⁻¹ de cuivre (Hopper et Adams, 1958 ; Semple *et al.*, 1960). Les effets toxiques observés sont un syndrome dysentérique (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées), une léthargie, une anémie profonde liée à une hémolyse intra-vasculaire, une rhabdomyolyse. Surviennent secondairement une cytolyse hépatique par nécrose centrolobulaire et une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë (Takeda *et al.*, 2000). Une toxicité directe sur la muqueuse digestive est parfois responsable d'hémorragies digestives. Les pertes hydroélectrolytiques peuvent s'accompagner d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.

3.2.1.3 Voie cutanée

Aucune donnée relative à des intoxications aiguës par voie cutanée n'est disponible chez l'homme (ATSDR, 2004 ; OMS IPCS, 1998).

Résumé : Chez l'homme, les cas d'intoxications aiguës par voie orale sont rares.

3.2.2 Études chez l'animal

3.2.2.1 Inhalation

Chez le rat, la concentration létale 50 % (CL₅₀) varie d'environ 500 à près de 3 000 mg Cu.m⁻³ selon les différents sels de cuivre étudiés (INRS, 2013). Des valeurs de 450, 2 830 et 2 920 mg Cu.m⁻³ ont été rapportées chez le rat respectivement pour l'hydroxyde de cuivre, l'oxychlorure de cuivre et l'oxyde de cuivre (RAR, 2016, vol. 1).

Les animaux ont le plus souvent présentés une hypoactivité, une ataxie et dyspnée modérées, ainsi qu'une fréquente piloérection d'intensité variable selon les composés testés. Les autopsies ont en général mis en évidence des décolorations anormales (rouge foncé) au niveau des poumons et dans de rares cas au niveau du foie.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Chez le lapin, une CL_{50} supérieure à $1\,303\text{ mg Cu.m}^{-3}$ a été calculée pour l'hydroxyde de cuivre (forme physique et durée d'exposition non spécifiées) (Tomlin, 1994).

Des cobayes exposés à des particules d'oxyde de cuivre sous forme d'aérosol pendant 1 heure montrent une diminution du volume résiduel et de la compliance pulmonaire pour une concentration de $1,3\text{ mg Cu.m}^{-3}$. Ces perturbations des paramètres fonctionnels respiratoires s'observent pendant et après l'exposition (Chen *et al.*, 1991).

3.2.2.2 Voie orale

Par voie orale, en fonction de l'espèce et du sel de cuivre étudié, les doses létales 50 % (DL_{50}) sont comprises entre 15 et plus de $2\,000\text{ mg de Cu.kg}^{-1}$ de poids corporel (NIOSH, 1993 ; NIPHEP, 1989 ; Santé Canada, 2019 ; Schafer et Bowles, 1985 ; Smyth *et al.*, 1969 ; US EPA, 2009). A titre d'exemple, des DL_{50} de 15 à 90 mg.kg^{-1} pour le chlorure de cuivre, de 120 à 300 mg.kg^{-1} pour le sulfate de cuivre ou encore 500 à $2\,000\text{ mg.kg}^{-1}$ pour le carbonate de cuivre ont été rapportées chez le rat.

Les sels présentant une toxicité aiguë sont l'oxychlorure de cuivre, ainsi qu'avec une intensité sensiblement plus faible le dihydroxyde de cuivre, le sulfate de cuivre et l'oxyde de cuivre.

Des vomissements sont rapportés à partir d'une dose unique de 20 mg de sulfate de cuivre par animal (soit 5 mg de Cu^{2+}) chez le chien (OMS, 2004).

Une étude a été réalisée chez le rat et la souris exposés pendant deux semaines par l'eau de boisson (300 à $10\,000\text{ ppm}$) ou via la nourriture ($1\,000\text{ ppm}$ à $16\,000\text{ ppm}$) (Hebert *et al.*, 1993). L'effet léthal survient chez le rat et la souris à partir d'une dose de $3\,000\text{ ppm}$ de sulfate de cuivre administrée dans l'eau de boisson (soit respectivement chez les femelles et les mâles 121 et 175 mg.kg.j^{-1} chez le rat ou 245 et 226 mg.kg.j^{-1} chez la souris). Aucun signe clinique n'a été rapporté aux doses de 300 et $1\,000\text{ ppm}$. Les analyses histopathologiques ont mis en évidence une faible toxicité rénale chez les rats mâles uniquement (accumulation de gouttelettes protéiniques dans les tubules), y compris à la plus faible dose de 300 ppm (soit un LOAEL de $41\text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) (Hebert *et al.*, 1993). Lors de l'exposition via la nourriture, une réduction significative de la croissance pondérale est observée aux plus fortes doses des rats de 8 000 et $16\,000\text{ ppm}$ (soit pour les mâles 769 et $1\,121\text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et pour les femelles $777\text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et $1\,275\text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), et les souris femelles uniquement à la plus forte dose de $16\,000\text{ ppm}$ (Hebert *et al.*, 1993). Une toxicité rénale (gouttelettes protéiniques au niveau des tubules) a été observée chez les rats mâles et femelles à partir de $2\,000\text{ ppm}$ (soit 180 et $174\text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez les mâles et les femelles). A partir de $2\,000\text{ ppm}$, une hyperplasie et une hyperkératose de l'estomac a été observée chez les rats et les souris des deux sexes. Une inflammation hépatique est décrite chez les rats uniquement, les mâles (dès $8\,000\text{ ppm}$) et les femelles ($16\,000\text{ ppm}$), de même qu'une diminution de l'hématopoïèse de la moelle osseuse également chez les deux sexes de la même espèce et aux mêmes doses.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

3.2.2.3 Voie cutanée

Par voie cutanée, une DL₅₀ supérieure à 1 124 mg Cu.kg⁻¹ a été déterminée chez des rats exposés à de l'oxysulfate de cuivre (NIOSH, 1993). Une DL₅₀ supérieure à 2 058 mg Cu.kg⁻¹ a également été déterminée chez des lapins traités par de l'hydroxyde de cuivre (Tomlin, 1994).

La plupart des dérivés du cuivre sont peu ou pas irritants et/ou sensibilisants pour la peau et ne sont pas classés pour cette classe de danger par l'Union Européenne (hydroxyde de cuivre, oxychlorure de cuivre, sulfate de cuivre tribasique, l'oxyde de cuivre et la bouillie bordelaise. A ce jour, seul le sulfate de cuivre est classé pour ses effets irritants mais il est probable que cela soit modifié en cas de révision de la substance. Aucune classification pour cette classe d'effet n'a été requise pour le sulfate de cuivre pentahydraté (ECHA, 2013e)

Par voie cutanée, le sulfate de cuivre induit une dermatite de contact allergique prurigineuse. Le niveau de sensibilisation correspond à un contact de 24 à 48 heures avec 0,5 à 5 % de sulfate de cuivre présent dans l'eau ou de l'huile de vaseline (Hackel *et al.*, 1991 ; Nordlind et Liden, 1992).

En revanche, des effets oculaires ont été décrits pour certains composés du cuivre au test d'irritation oculaire chez le lapin (RAR, 2016, vol.3). Le dihydroxyde de cuivre, l'oxyde de cuivre et le sulfate de cuivre pentahydraté sont des composés sévèrement irritants (classés cat.1, H318), alors que d'autres composés, comme l'oxychlorure ou le sulfate de cuivre ne sont pas ou peu irritants.

Résumé : Chez l'animal, les sels cuivre sont peu toxiques pour des expositions aiguës. Si certains composés du cuivre sont de sévères irritants pour les yeux, aucun ne présente d'effet irritant et/ou sensibilisant en dehors du sulfate de cuivre par voie cutanée.

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes - non reprotoxiques)

Les sels solubles du cuivre II (acétate, carbonate, chlorure, hydroxyde, nitrate, oxyde, oxychlorure et sulfate) sont plus toxiques chez l'homme et l'animal que les composés non solubles (OMS, 2004).

3.3.1.1 Études chez l'homme

Inhalation

Les données existantes chez l'homme par inhalation concernent des expositions professionnelles. Une centaine de salariés a fait l'objet d'un suivi médical complet (prélèvements sanguins, dosages sériques de cuivre et de protéines, tests hépatiques) sur une période de 4 ans. Les individus étaient exposés à des poussières de cuivre (granulométrie non reportée) à raison de 464, 132 et 111 mg Cu.m⁻³ au cours de la première, seconde et troisième année. Une irritation des voies aériennes supérieures et des troubles gastro-intestinaux (anorexie, nausée, diarrhée) sont rapportés (Suciu *et al.*, 1981). Ces manifestations cliniques sont également retrouvées dans une autre étude mais pour des niveaux d'exposition non déterminés (Askergren et Mellgren, 1975).

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Une autre étude rapporte chez des salariés exposés à des poussières ou des fumées de cuivre, un syndrome de "fièvre des fumées de métaux" (fièvre, céphalée, sécheresse buccale, sueurs froides et douleurs musculaires) à des concentrations de 0,03 à 0,12 mg Cu.m⁻³ sans information précise sur la durée d'exposition (Gleason, 1968). L'exposition concomitante à l'oxyde d'aluminium ne semble pas pouvoir être écartée.

Il a été décrit un syndrome interstitiel au niveau pulmonaire "Vineyard Sprayers' Lung" par utilisation de bouillie bordelaise par des ouvriers viticulteurs portugais. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle, avec des granulomes histiocytaires et des nodules fibrohyalins contenant un matériel riche en cuivre. Le passage à la forme fibrosante était très variable. Il a été observé aussi des lésions hépatiques : fibrose, cirrhose micronodulaire, angiosarcome, hypertension portale (Pimentel et Menezes, 1975).

Des pathologies pulmonaires ont également été décrites chez des artisans (dinandiers) travaillant le cuivre et présentant une concentration sérique moyenne en cuivre de 0,93 ± 0,14 mg.L⁻¹ significativement supérieures à celle du groupe témoin (0,70 ± 0,14 mg.L⁻¹, p<0,05) (Dagli *et al.*, 2010). Cette étude réalisée sur 30 sujets exposés a mis en évidence une prévalence élevée de pneumopathies interstitielles diffuses (17 des 30 scanners examinés), avec la présence fréquente de micronodules pulmonaires chez les ouvriers du cuivre. Néanmoins, le risque de co-exposition ne peut être totalement écarté.

Voie orale

Etudes environnementales

De nombreux cas d'intoxications au cuivre par l'eau de boisson ont été décrits ainsi que leurs manifestations cliniques (troubles gastro-intestinaux essentiellement) sans toutefois fournir de données sur les niveaux d'exposition. Une famille américaine exposée à des concentrations de 3,1 à 7,8 mg.L⁻¹ de cuivre dans l'eau de boisson a présenté des épisodes récurrents de troubles intestinaux sur une période de 1,5 ans. Les symptômes ont cessé à l'arrêt de l'exposition (Spitalny *et al.*, 1984). Sur la base d'une consommation hydrique matinale de 500 mL, la dose d'exposition en cuivre a été estimée 0,06 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Etudes chez les volontaires

Plusieurs études réalisées sur des volontaires sains ont cherché à déterminer les doses d'exposition au cuivre dans l'eau de boisson à partir desquelles les symptômes gastro-intestinaux étaient ressentis (Araya *et al.*, 2001 ; Araya *et al.*, 2003 ; Olivares *et al.*, 2001 ; Pizarro *et al.*, 1999b ; Pizarro *et al.*, 1999a ; Pizarro *et al.*, 2001). Dans l'étude de Pizarro *et al.*, 1999a,b, 60 femmes volontaires ont été réparties en 4 groupes et exposées successivement de manière aléatoire à des doses de 0, 1, 3 ou 5 mg Cu.L⁻¹ sous forme de sulfate de cuivre dans l'eau de boisson (soit 0,006 - 0,0272 - 0,0731 - 0,124 mg de Cu.kg⁻¹.j⁻¹). La durée totale de l'étude a été de 11 semaines, divisée en 4 périodes de 2 semaines d'exposition, séparée par des périodes d'une semaine sans exposition. Des prélèvements sanguins étaient réalisés une semaine avant le début de l'exposition et à la fin des deux périodes d'exposition. Aucune modification du cuivre sanguin, céruloplasmine, hémoglobine, ou enzyme hépatique n'a été observée à partir des prélèvements sanguins réalisés

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

avant et à la fin des deux périodes d'exposition. Vingt et un sujets ont présenté des symptômes gastro-intestinaux, principalement sous forme de nausée. Chez 9 sujets des diarrhées, avec ou sans douleurs abdominales ont été rapportées, dont 6 sont apparues durant la première semaine de traitement, sans effet dose-dépendant. Douze sujets ont présenté des douleurs abdominales, nausées et/ou vomissements, aux incidences de 3/60, 1/60, 10/60 et 9/60, respectivement dans les groupes 0 - 0,0272 - 0,0731 - 0,124 mg de Cu.kg⁻¹.j⁻¹. La différence est significative à partir de 0,0731 mg de Cu.kg⁻¹.j⁻¹. Les effets sont réversibles à l'arrêt de l'exposition. Aucune autre différence entre les groupes n'a été retrouvée. Comme 8/12 épisodes de diarrhées ont été observés aux cours des deux premières semaines, un NOAEL de 0,0272 mg de Cu.kg⁻¹.j⁻¹ est donc déterminé pour les effets gastro-intestinaux pour une exposition chez la femme via l'eau de boisson pour une exposition de deux semaines.

Dans une étude complémentaire, des troubles gastro-intestinaux ont été ressentis indépendamment de la forme soluble (sulfate de cuivre) ou insoluble (oxyde de cuivre) de cuivre administré dans l'eau de boisson (5 mg.L⁻¹) sur plusieurs périodes d'une semaine (Pizarro *et al.*, 2001).

Des hommes et des femmes ayant reçu 200 mL d'une solution de 0, 2, 4, 6, 8, 10 ou 12 mg Cu(II).L⁻¹, sous forme de sulfate de cuivre en boisson, une fois par semaine, pendant 12 semaines soit des doses de 0 - 0,4 - 0,8 - 1,2 - 1,6 - 2 et 2,4 mg Cu(II) (Olivares *et al.*, 2001). Une nausée légère après l'ingestion a été fréquemment signalé à partir de la dose de 0,8 mg Cu(II). L'incidence des vomissements dès 1,2 mg était basse (11,5 %), mais augmentait de deux fois entre 2 et 2,4 mg. L'apparition concomitante de la nausée et des vomissements était moins fréquente. Un NOAEL de 0,4 mg et 0,8 mg peut être déterminé dans l'eau respectivement basées sur la nausée et les vomissements (soit 2 et 4 mg Cu.L⁻¹).

Des volontaires sains (1 365 adultes répartis en 4 groupes d'individus hommes et femmes) ont été exposés de manière contrôlée via l'eau de boisson et de cuisson des aliments pendant 2 mois à <0,01 (témoin) - 2 - 4 ou 6 mg de Cu.L⁻¹ sous forme de sulfate de cuivre (Araya *et al.*, 2003 ; Araya *et al.*, 2004). Une augmentation significative des symptômes a globalement été ressentie à partir de 4 mg de Cu.L⁻¹ (p<0,02) et 6 mg de Cu.L⁻¹ (p<0,005), principalement sous forme concomitante de nausées et douleurs abdominales. Une sensibilité particulière des femmes a par ailleurs été observée dans les premières semaines de traitement avec une augmentation significative du risque relatif (RR) à partir de 4 mg de Cu.L⁻¹ pour les femmes (RR = 1,53 ; IC_{95%} [1,02 - 2,05]) et 6 mg de Cu.L⁻¹ pour les hommes (RR = 1,9 ; IC_{95%} [1,02 - 2,79]) au cours de la première semaine. Néanmoins, le suivi régulier des sujets de l'étude a également permis d'observer une diminution des symptômes décrits au cours du temps aussi bien chez les femmes que chez les hommes, suggérant une réponse adaptative à l'exposition répétée de cuivre. Les symptômes ont été significativement ressentis à une dose > à 6 mg. Cu.L⁻¹ (valeur mesurée) dès la 2^e semaine chez les hommes et 4^e semaine chez les femmes.

Une étude en double aveugle réalisée sur un petit nombre de sujets (14 adultes sains) a recherché les effets d'un apport journalier de capsules de 10 mg de cuivre sous forme de sel de gluconate ou d'un placebo pendant 12 semaines (Pratt *et al.*, 1985). Aucune augmentation de cuivre, de zinc ou de magnésium sérique ou urinaire n'a été rapportée chez les sujets traités. De même, aucune altération significative des marqueurs sériques de toxicité hépatique (cholestérol, triglycérides,

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

ASAT, γ -GT et lactate déshydrogénase) n'a été observée entre sujets traités et témoins. Un NOAEL de $0,14 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (relatif à l'absence d'effet hématologique, gastro-intestinal ou hépatique) a été retenu.

Les effets du cuivre sur la fonction immunitaire de 9 jeunes hommes traités 5 mois par un apport complémentaire d'une dose d'environ 8 mg de cuivre par jour ($0,11 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ sous forme de sulfate de cuivre) se sont traduits par une diminution significative du taux de neutrophiles circulants ($p < 0,05$) et du taux sérique du récepteur à l'interleukine 2 ($p < 0,05$), ainsi que l'augmentation de la concentration de lymphocytes circulants ($p < 0,05$) par comparaison à des sujets témoins ($n=10$). Les auteurs ont également observé une diminution du taux d'anticorps dirigés contre une souche virale de vaccin (Influenza Beijing), également significative par comparaison au groupe témoin (Turnlund *et al.*, 2004).

Autres expositions

Un jeune homme de 26 ans a présenté une cirrhose micronodulaire et une insuffisance hépatique aiguë suite à l'absorption quotidienne pendant 2 ans de comprimés contenant 30 mg de cuivre. Cette première période d'exposition a été suivie par une consommation journalière de 60 mg de cuivre pendant une période indéterminée avant l'apparition des symptômes. Les taux sériques de cuivre et de céruloplasmine étaient normaux mais ce patient présentait une excrétion urinaire de cuivre très élevée (207 mmol.j^{-1} versus $< 1,2 \text{ } \mu\text{mol.j}^{-1}$). L'analyse du taux de cuivre contenu dans son foie après transplantation a révélé des concentrations comprises entre 3 à $230 \text{ } \mu\text{g Cu.g}^{-1}$ contre une valeur physiologique de $20\text{-}50 \text{ } \mu\text{g Cu.g}^{-1}$ (O'Donohue *et al.*, 1993).

Deux enfants ayant absorbé de fortes teneurs en cuivre pendant une période de moins de 9 mois, ont présenté une hépato-splénomégalie marquée associée à des taux sériques élevés de transaminases et bilirubine. La contamination s'est effectuée via l'eau de boisson contenant de 2,2 à $3,4 \text{ mg.L}^{-1}$ de cuivre. Le niveau de consommation est indéterminé (Muller_Hocker *et al.*, 1988).

L'absorption de $5,7$ à $637 \text{ mg Cu kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ sous forme de sulfate de cuivre a entraîné chez des adultes une nécrose hépatique centrolobulaire et une nécrose tubulaire rénale (Chuttani *et al.*, 1965). Cette atteinte rénale a été également décrite chez un enfant ayant absorbé une solution contenant environ 3 g de cuivre sous forme de sulfate de cuivre (Walsh *et al.*, 1977).

Voie cutanée

Dans le cadre de tests épicutanés incluant le sulfate de cuivre réalisés sur 2 660 patients, les 3,5 % de tests positifs au cuivre ont clairement été associés à une hypersensibilité au nickel. Seule une personne a présenté une sensibilisation exclusive au cuivre (électricien en contact journalier avec des câbles en cuivre et souffrant d'eczéma), cas extrêmement rare qui a conduit les auteurs à considérer le cuivre comme n'étant pas un sensibilisant (Wöhrle *et al.*, 2001).

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Résumé : Chez l'homme, l'exposition chronique au cuivre par ingestion entraîne principalement des troubles gastro-intestinaux (nausée, diarrhée) ; des effets hépatiques et rénaux sont observés pour des expositions à des niveaux élevés. L'exposition au cuivre par inhalation induit une irritation des voies aériennes supérieures et une pneumopathie interstitielle.

3.3.1.2 Études chez l'animal

Inhalation

Une étude chez le lapin a comparé les effets pulmonaires d'une exposition par inhalation à raison de 6 h/j, 5 j/semaine pendant 4 à 6 semaines au chlorure de cadmium, cuivre et cobalt. Les lapins exposés au chlorure de cuivre, n'ont présenté qu'une légère augmentation du volume des cellules alvéolaires de type II sans lésion histologique associée, ni altération de la cellularité évaluée à partir de lavages broncho-alvéolaires à l'unique dose testée de 0,6 mg Cu.m⁻³ (Johansson *et al.*, 1983 ; Johansson *et al.*, 1984).

Chez le rat, l'exposition à 0,2 - 0,8 et 2 mg.m⁻³ d'oxyde de cuivre par inhalation (corps entier) pendant 4 semaines n'induit qu'une inflammation (augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles dans les lavages broncho-alvéolaires à toutes les doses) transitoire réversible à 13 semaines (Kirkpatrick, 2010, étude non publiée RAR, 2016, vol.3).

Voie orale

La majorité des informations disponibles concernent le sulfate de cuivre

Sulfate de cuivre

Par voie orale, des rats et des souris ont été exposés à du sulfate de cuivre (respectivement 0 - 500 - 1 000 - 2 000 - 4 000 - 8 000 ppm pour les rats et 0 - 500 - 1 000 - 2 000 - 4 000 - 8 000 - 16 000 ppm pour les souris) dans l'alimentation pendant 13 semaines (Hebert *et al.*, 1993). Les rats ont présenté une diminution de croissance pondérale à partir de 4 000 ppm chez les mâles (66 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹) et 8 000 ppm chez les femelles (134 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹) sans autres signes cliniques. A partir de 2 000 ppm, des lésions d'intensité variable du pré-estomac (hyperplasie et une hyperkératose) ont été décrites. Des atteintes rénales, à partir de 2 000 ppm (gouttelettes protéiniques au niveau des tubules) généralement moins sévère chez les femelles que chez le mâle, et du foie, à partir de 4 000 ppm, caractérisée par une inflammation multifocale dose-dépendante, sont rapportées. Un NOAEL a été déterminé à 1 000 ppm soit 16,3 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ pour les mâles et 17,3 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ pour les femelles pour les effets sur l'estomac. Les souris sont moins sensibles ; un NOAEL est de 2 000 ppm soit de 97 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ chez les mâles et de 126 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ chez les femelles est retenu (Hebert *et al.*, 1993).

Des rats exposés à des doses de 40 à 250 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ sous forme de sulfate de cuivre pendant 2 à 6 semaines, ont présenté une nécrose hépatique centrolobulaire associée à des variations des activités enzymatiques sériques (ALAT), marqueurs de toxicité hépatique. Pour une exposition de 6 semaines, une hépatite chronique est observée. Ces lésions hépatiques sont associées à une nécrose tubulaire rénale à des doses de 150 à 250 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ pendant 4 à 5 semaines.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Néanmoins, les effets hépatiques et rénaux initialement observés à la 6^e semaine de traitement ont naturellement régressé au cours des semaines suivantes (entre les 9^e et 15^e semaines) et ce jusqu'à la fin de l'étude (52 semaines) suggérant une tolérance au cuivre avec réversibilité des effets. (Haywood, 1980, 1985). Les animaux ont même toléré une dose de 300 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹ à partir de la 15^e semaine sans conséquence jusqu'à la fin de l'étude (52 semaines).

Toujours chez le rat (Fischer 344), l'administration par voie orale de sulfate de cuivre aux doses de 18 (lot témoin), 750, 1000, 1250, 1500 et 2000 µg Cu.g⁻¹ d'aliments sous forme de CuSO₄) pendant 3 mois a entraîné une diminution de la croissance pondérale et des changements morphologiques significatifs au niveau du foie (nécrose, inflammation portale, pigments) à partir de 1250 µg.g⁻¹ de Cu, avec une augmentation graduelle des lésions selon les doses de cuivre (Aburto *et al.*, 2001).

Une diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite est observée chez des rats exposés à des doses supérieures ou égales à 40 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ sous forme de sulfate de cuivre pendant 20 à 90 jours (Kumar et Sharma, 1987 ; NTP, 1990 ; Rana et Kumar, 1980) et chez des porcs pour des doses supérieures ou égales à 14,6 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ sous forme de carbonate ou de sulfate de cuivre pendant 48-54 jours (Kline *et al.*, 1971 ; Suttle et Mills, 1966a, 1966b).

Chez la souris, l'administration de sulfate de cuivre dans l'eau de boisson pendant 10 semaines induit une inhibition de la réponse lymphoproliférative vis-à-vis d'agents bactériens (*E. coli*), une diminution de la réponse anticorps et des réponses de type hypersensibilité retardée pour des doses de 100 et 200 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ (Pocino *et al.*, 1990 ; Pocino *et al.*, 1991).

Les fortes concentrations en cuivre observées dans les différents organes (x29 dans le foie, x3 dans les reins et x1,5 dans le cerveau) chez les animaux exposés jusqu'à 90 jours au sulfate de cuivre (25 ou 51 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹) par comparaison au lot témoin ont pu être corrélées à l'augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) et de la bilirubine pour ce qui est du foie, de l'urée sanguine en lien avec la toxicité rénale, ou encore aux résultats des différents tests neurocomportementaux en lien avec l'imprégnation de cuivre au niveau du cerveau (Kumar *et al.*, 2015). Une diminution des performances aux tests d'agrippements (tonus musculaire), test de la tige tournante (« rotarod test » coordination motrice) ou encore au test du labyrinthe symétrique (« symmetrical dry Y-maze » activité exploratrice) a été rapportée chez les animaux après 30, 60 ou 90 jours de traitement. Le traitement a par ailleurs entraîné une perte de poids progressive significative dès 30 jours à la plus forte dose et à partir de 60 jours à la seconde dose, avec un déficit respectif de -26 et -21 % par comparaison au lot témoin à la fin de l'étude. Il n'est pas fait mention dans l'étude de l'état général des animaux susceptible d'interférer avec les résultats des différents tests de motricité. A noter également dans cette étude, qu'aucune analyse histologique des organes n'a été réalisée. Les effets étant observés à toutes les doses testées, aucune valeur de NOAEL n'a pas pu être déterminée.

Carbonate de cuivre

A des doses de 2 000 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 13 semaines (carbonate de cuivre), entraînant une forte surcharge en cuivre, les rats soumis à une forte diarrhée, déshydratation et perte de poids n'ont le

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

plus souvent pas survécu (Bertinato *et al.*, 2010). Les autopsies ont révélé une distension de l'estomac et du caecum, une dilatation des reins et plus modérée de la rate, ainsi qu'une anomalie de pigmentation du foie.

Une autre étude chez des rats montre une augmentation du taux d'hémoglobine pour une dose de 10 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ sous forme de carbonate de cuivre pendant 20 semaines (Liu et Medeiros, 1986).

Gluconate de cuivre

Une surcharge plus modérée de 7,5 mg de gluconate de cuivre(II).kg⁻¹.j⁻¹ (environ 50 fois l'apport recommandé) administrée via l'alimentation à des singes adultes (2 mâles et 2 femelles) pendant 36 mois n'a entraîné aucune altération hépatique (biopsie, biochimie du sang) (Araya *et al.*, 2012). Aucun signe clinique n'a été observé malgré une concentration hépatique de cuivre plus de 5 fois supérieure à celle des animaux témoins. Seule une augmentation de l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation (HGF, TGF_β et NFκB) ont été observés au niveau du foie. En revanche chez le rat, le gluconate de cuivre administré à une dose de 80 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹ (20 mâles et 20 femelles) dans l'alimentation s'est avéré fatal pour 90 % des animaux après 4 à 8 mois de traitement (Harrisson *et al.*, 1954). La mortalité a été corrélée à l'augmentation importante du cuivre hépatique ainsi qu'à l'augmentation de la concentration d'azote sanguin.

Aucun effet n'a par ailleurs été décrit chez des chiens beagle ayant reçu dans leur alimentation jusqu'à la plus forte dose de 8,4 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de gluconate de cuivre pendant 6 à 12 mois du (NRC, 2000). Les légères modifications du taux de transaminases observées à cette dose se sont normalisées après l'arrêt de l'exposition.

Chez la souris (C57BL/6J), l'exposition vie entière à 4,25 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹ sous forme de gluconate de cuivre dans l'eau de boisson a entraîné une baisse de longévité de 12,8 % (réduite de 986 à 874 jours en moyenne) sans pour autant montrer d'effet sur la croissance pondérale jusqu'à 850 jours (Massie et Aiello, 1984). Aucun autre paramètre de toxicité n'a été évalué dans cette étude, en dehors de l'augmentation de la concentration en cuivre observée uniquement au niveau du foie.

Complexe cuprique

Enfin dans la seule étude de toxicité chronique par voie orale (alimentation) sur deux ans réalisée chez le rat, la plus forte dose d'une préparation de complexe cuprique de sodium et potassium (équivalent à 2,7 -27 et 80 mg. Cu.kg⁻¹.j⁻¹) pendant 104 semaines a entraîné une coloration de plusieurs organes sans lésion cellulaire associée (52 semaines) ou encore des modifications mineures du cortex surrénalien de nature kystique chez 2 animaux, ainsi qu'un petit adénome (104 semaines) (Harrisson *et al.*, 1954). Un NOAEL de 27 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ a été retenu.

Voie cutanée

Il n'existe pas de données de toxicité chronique par voie cutanée chez l'animal (ATSDR, 2004 ; OMS IPCS, 1998) en dehors d'une étude non publiée de 1965 chez le lapin pour laquelle un NOAEL de 500 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹ a été retenu (RAR, 2016, vol.3).

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Résumé : Chez l'animal, des expositions par voie orale au sulfate de cuivre induisent une diminution pondérale, et des altérations tissulaires au niveau du pré-estomac, du foie et des reins, avec une plus grande sensibilité chez les rats mâles. Une atteinte du système nerveux central a été évoquée mais demande à être confirmée. Des effets hématologiques et une atteinte du système immunitaire sont également observées. Les autres voies d'exposition (inhalation et cutanée) ne sont pas suffisamment documentées pour en évaluer d'éventuels effets.

Effets systémiques

Tableau 5 : Synthèse des taux d'absorption et organes cibles en fonction des voies d'exposition

Substance Chimique (CAS)	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible
		Homme	Animal	Principal
Cuivre	Inhalation	ND	ND	Foie
	Ingestion	15-97 %	ND	Foie, système gastro-intestinal, système nerveux central, cœur, os, rein, système immunitaire
	Cutanée	ND	ND	Peau ; irritation (sulfate de cuivre)

ND : non déterminé

SNC : système nerveux central

3.3.2 Effets cancérogènes

3.3.2.1 Études principales

3.3.2.1.1 Études chez l'homme

Les données épidémiologiques disponibles pour lesquelles les taux de cuivre sériques ont été mesurés lors de cancers déclarés (cancers du sein ou de l'œsophage) ne peuvent être retenues en raison d'une étiologie plurifactorielle de ces cancers (Cavallo *et al.*, 1991 ; Dabek *et al.*, 1992 ; Prasad *et al.*, 1992). Au cours d'études prospectives où les taux sériques de cuivre ont été mesurés avant le développement de tumeurs, il est observé des relations entre des taux sériques en cuivre supérieurs à 1,25 mg.L⁻¹ et l'apparition de cancers. Toutefois, aucune certitude n'a pu être établie, ainsi qu'aucune relation dose-effet (Coates *et al.*, 1989 ; Kok *et al.*, 1988 ; Overvad *et al.*, 1993).

Aucune augmentation de l'incidence de cancers n'a été décrite chez les patients porteurs de maladies génétiques susceptibles d'entraîner une accumulation de cuivre dans le foie, les reins et le cerveau (Maladie de Wilson) ou encore au niveau de l'épithélium intestinal, les reins et les fibroblastes (Maladie de Menkes) (RAR, 2016, vol.1).

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Une étude cas-témoins réalisée à partir de 171 patients et 309 sujets témoins a mis en évidence un risque accru significatif d'apparition de cancer colorectal avec un apport en cuivre dans l'alimentation (comparaison entre le quartile supérieur et inférieur) (odds ratio = 2,4 IC_{95%}[1,3 - 4,6], p<0,01), mais également avec le fer, la vitamine E et aliments à haute teneur énergétique (Senesse *et al.*, 2004).

De même, aucune association entre l'apport en cuivre et le cancer des poumons n'a été observée dans une étude de cohorte rétrospective (Mahabir *et al.*, 2010). Dans une étude de cohorte portant sur les associations entre de multiples antioxydants et des cancers chez les femmes, les risques de lymphome non hodgkinien, de lymphome diffus à grandes cellules B ou de lymphome folliculaire n'augmentaient pas pour les participantes dont l'apport en cuivre était plus important (Thompson *et al.*, 2010 ; Santé Canada, 2019).

Quel que soit le type de données analysées, aucune certitude n'a pu être établie concernant le rôle potentiellement cancérigène du cuivre chez l'homme.

Résumé : Les données humaines, bien que très partielles, sont plutôt en faveur d'une absence d'effet cancérigène des sels du cuivre.

3.3.2.1.2 Études chez l'animal

Les données disponibles sont issues des études de toxicité chronique.

Aucun développement spontané de tumeurs n'est observé chez des rats exposés par voie orale à différents sels de cuivre sous forme de complexe cuprique de sodium et potassium (équivalent à 2,7 -27 et 80 mg. Cu.kg⁻¹.j⁻¹) pendant 104 semaines, de sulfate de cuivre (équivalent à 27 et 80 mg. Cu.kg⁻¹.j⁻¹) ou gluconate de cuivre (équivalent à 80 mg. Cu.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 44 semaines (Harrisson *et al.*, 1954).

Dans une autre étude de 52 semaines, réalisée uniquement à forte dose (250 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹) chez le rat, il n'est pas fait mention dans ces études de lésions précancéreuses ou de tumeurs au cours des 52 semaines d'exposition (fin de l'étude). (Haywood et Loughran, 1985).

Une absence d'activité co-cancérogène et/ou de promotion tumorale ont pu être déduites à partir d'études (Burki et Okita, 1969 ; Carlton et Price, 1973 ; Howell, 1958) où différents sels de cuivre (acétate ou sulfate de cuivre) ont été administrés en même temps que des cancérogènes avérés tels que le DMBA, la diméthyl-nitrosamine et l'acétylamino-fluorène (RAR, 2016, vol. 1). Ces sels de cuivre semblent même inhiber le développement de tumeurs induites par ces cancérogènes.

Résumé : Les données disponibles chez l'animal ne sont pas en faveur d'un potentiel cancérogène.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

3.3.2.2 Classification

Union Européenne

Le cuivre (en cours d'évaluation), le chlorure cuivreux, l'oxyde cuivreux, le sulfate de cuivre ont été examinés par l'Union Européenne (règlement CLP) mais non pas été classés cancérigène.

CIRC - IARC

Classe 3 : le 8-hydroxyquinoléate de cuivre ne peut être classée pour sa cancérogénicité pour l'homme (1987).

Pour le cuivre et autres composés, il n'existe pas de classification.

US EPA (IRIS)

Classe D : substance non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (1991).

3.3.3 Caractère génotoxique

3.3.3.1.1 Études chez l'homme

Aucune donnée humaine n'a été identifiée.

3.3.3.1.2 Études chez l'animal

L'essai de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) réalisé sur les hépatocytes de rats 10 à 12 heures après une exposition par voie orale (gavage) au sulfate de cuivre (632 et 2 000 mg.kg⁻¹ équivalent à 161 et 509 mg Cu.kg⁻¹) s'est révélé négatif (essai BPL non publié de 1994 ; RAR, 2016 vol.3).

Une augmentation des aberrations chromosomiques est observée dans la moelle osseuse de souris 6 heures après l'injection intrapéritonéale de 0,28 et 1,7 mg Cu.kg⁻¹ sous forme de sulfate de cuivre (Agarwal *et al.*, 1990) ou 24 heures après une dose de 20 mg.kg⁻¹ également de sulfate de cuivre administré par gavage (Bhunya et Pati, 1987). Dans ce deuxième essai, sans la prise en compte des délétions (« chromatid gaps ») parmi les aberrations les plus fréquemment observées, les résultats de cet essai auraient été négatifs ; à noter également dans cette étude, l'absence de témoin positif, de témoins historiques et autres lacunes qui demandent à tenir compte de ces résultats avec précaution.

Enfin dans un test du micronoyau sur des érythrocytes prélevés sur des souris (OCDE 474 réalisé sous BLP) préalablement exposées deux jours consécutifs à une dose de 447 mg.kg⁻¹ de sulfate de cuivre (soit 113 mg Cu.kg⁻¹) s'est révélé négatif (étude non publiée de 1994, RAR, 2016, vol.3).

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

3.3.3.1.3 Études in vitro

Les tests de mutation génique réalisés sur différentes souches de bactéries (Test d'Ames) avec le sulfate de cuivre (Ballantyne, 1994), l'oxychlorure de cuivre (Dillon et Riach, 1994b) ou la bouillie bordelaise (Dillon et Riach, 1994a) se sont tous révélés négatifs, malgré une faible activité mutagène de l'oxychlorure de cuivre et de la bouillie bordelaise sur la souche TA 100 trop faible (inférieure à deux fois) pour remplir les critères de mutagénicité (RAR, 2016, vol.3).

Le sulfate de cuivre testé sur procaryotes ne présente pas d'activité mutagène (OMS IPCS, 1998). Cependant ce composé testé sur hépatocytes de rats *in vitro*, induit une augmentation de la synthèse d'ADN non programmée et s'accumule dans le nucléole pour des concentrations de 7,9 ; 15,7 ; 31,4 ; et 78,5 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (Denizeau et Marion, 1989).

Le chlorure de cuivre ne présente pas d'activité mutagène sur cellules procaryotes (Wong, 1988). Le nitrate de cuivre testé sur cellules de hamster chinois provoque une augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence des mutations pour des concentrations de 0,01 et 0,1 mmol.L^{-1} ainsi qu'une augmentation des échanges entre chromatides sœurs pour des concentrations de 0,01 à 0,5 mmol.L^{-1} (Sideris *et al.*, 1988).

Dans son rapport de 2016, la commission européenne a conclu que les composés du cuivre n'étaient vraisemblablement pas mutagènes (RAR, 2016). Aucune classification n'a été requise.

3.3.3.2 Classification par l'Union Européenne

Le chlorure de cuivre et le sulfate de cuivre (11^e ATP, 2018), ainsi que l'oxyde de cuivre, le dihydroxyde de cuivre, l'oxyde de dicuivre et le trihydroxychlorure de dicuivre (9^e ATP, 2016) ont été examinés par l'Union Européenne mais non pas été classés génotoxiques.

Résumé : la majorité des résultats tant *in vivo* qu'*in vitro* se sont révélés négatifs. Aucun sel du cuivre n'a été classé mutagène par l'Union Européenne. Dans ses conditions, il n'est pas envisagé d'approche sans seuil pour le cuivre et ses composés.

3.3.4 Effets sur la reproduction et le développement

3.3.4.1 Effets sur la reproduction

3.3.4.1.1 Études chez l'homme

Les stérilets en cuivre augmentent la concentration endométriale en cuivre or le cuivre induit une immobilisation irréversible du sperme *in vitro* (Holland et White, 1988).

Il n'existe pas d'autres données de toxicité spécifiques de la reproduction chez l'homme pour des expositions au cuivre par inhalation, voie orale ou voie cutanée (ATSDR, 2004 ; OMS IPCS, 1998).

Résumé : Chez l'homme, le cuivre induit une immobilisation irréversible du sperme ; cet effet est utilisé en contraception (stérilet).

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

3.3.4.1.2 Études chez l'animal

Inhalation

Par inhalation, chez des rats mâles exposés à un aérosol de chlorure de cuivre, des modifications du sperme (histomorphologiques, mobilité), du poids des testicules et des taux circulants d'hormones sexuelles sont observées pour une exposition de 4 mois à la concentration de 19,6 mg.m⁻³ de cuivre (Gabuchyan, 1987).

Voie orale

Chez des souris B6C3F1 mâles et femelles, aucun effet sur les organes de la reproduction n'est enregistré pour des doses de 398 (males) et 537 (femelles) mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ sous forme de sulfate de cuivre dans l'alimentation pendant 92 jours (Hebert *et al.*, 1993). Une augmentation significative du poids des testicules chez des rats exposés par l'alimentation à de l'acétate de cuivre est rapportée pour une dose de 130 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ (Llewellyn *et al.*, 1985).

Une étude conduite sur deux générations par voie orale (alimentation) n'a pas mis en évidence chez le rat d'effet sur les différents paramètres de la reproduction y compris à la plus forte dose testée de 1 500 ppm de sulfate de cuivre penta-hydraté (NOAEL équivalent à une dose comprise entre 23 et 56 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹ selon les différentes phases de l'étude (Etude non publiée de 2005, RAR, 2016 vol.1). Les seuls effets attribuables au traitement se sont limités à une baisse du poids de la rate sans lésion histologique associée aussi bien chez les animaux de génération parentale (femelles P1 uniquement) que les animaux F1 et F2 (mâles et femelles après sevrage) à la plus forte dose de 1 500 ppm (NOAEL de 1 000 ppm soit 15,2 à 23,5 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹ pour les mâles et 17 à 26,7 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹ pour les femelles).

En revanche, à des doses similaires de 100 et 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de sulfate de cuivre (équivalentes à environ 25 et 50 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹), l'exposition pendant 56 jours a eu une forte incidence sur la qualité du sperme (concentration, viabilité et motilité)(p<0,05) et l'histologie des tubes séminifères (rétrécissement de la lumière et déplétion de l'épithélium germinale) (Sakhaee *et al.*, 2012).

Résumé : Chez l'animal, les sels de cuivre inhalés ou ingérés peuvent induire des altérations chez les mâles (modification de la morphologie et de mobilité du sperme, du poids des testicules et des taux circulants d'hormones sexuelles) sans effet sur la capacité de reproduction.

3.3.4.2 Effets sur le développement

3.3.4.2.1 Études chez l'homme

Chez la femme, la grossesse est associée à une augmentation de la rétention de cuivre liée à une diminution de l'excrétion biliaire induite par les variations du statut hormonal. Les taux de cuivre sérique et de céruloplasmine augmentent considérablement au cours du dernier trimestre de gestation (Mc Ardle, 1995).

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Une étude réalisée au cours des années 1976-1978 aux Etats-Unis, montre qu'il n'existe pas de corrélation entre le risque abortif et une exposition au cuivre présent dans l'eau de boisson à des concentrations supérieures à 1 mg.L⁻¹ (Aschengrau *et al.*, 1989).

Seules les femmes atteintes de la maladie de Wilson (accumulation de cuivre principalement au niveau du foie, du cerveau et des reins) et qui ne suivent aucun traitement présentent fréquemment des avortements spontanés (Santé Canada, 2019).

Une association significative ($p < 0,0001$) entre les concentrations sériques de cuivre au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse et le risque de naissance prématurée a récemment été observée dans une étude comprenant 147 cas (concentration moyenne de cuivre de 184 µg.dL⁻¹) et 381 femmes témoins (concentration moyenne de cuivre de 166 µg.dL⁻¹) (Hao *et al.*, 2019). La petite taille des échantillons issus d'une cohorte de 4 229 femmes enceintes limite néanmoins la portée de ces résultats qui doivent être confirmés.

Résumé : Le cuivre n'induit pas d'effet sur le développement chez l'homme, cependant une augmentation de la fréquence des avortements est rapportée chez les femmes atteintes de la maladie de Wilson.

3.3.4.2.2 Études chez l'animal

Sulfate de cuivre

Une augmentation de la mortalité fœtale et des anomalies du développement sont observées chez des fœtus de souris C5BL et DBA respectivement pour des doses supérieures ou égales à 3 000 ppm soit 104 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ et 155 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹, sous forme de sulfate de cuivre administré pendant le mois précédent l'accouplement (Lecyk, 1980). La portée de cette étude est toutefois limitée en raison de l'absence d'information sur la toxicité maternelle (croissance pondérale, toxicité hépatique).

Des effets sur le poids de naissance, sur le poids des organes et la biochimie sanguine de nouveau-nés de souris sont enregistrés pour une exposition par l'eau de boisson à du sulfate de cuivre pendant la seconde moitié de la gestation, à des doses de 1,3 à 1,6 mg Cu kg⁻¹.j⁻¹ (Kasama et Tanaka, 1988).

Hydroxyde de cuivre

Une étude par gavage sous forme d'hydroxyde de cuivre (7 au 28^e jour de gestation à des doses de 0, 6, 9 ou 18 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹) chez la lapine a retenu une NOAEL de 6 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹ pour la toxicité maternelle et fœtale sur la base d'une perte d'appétence et baisse de croissance pondérale des mères et l'augmentation du nombre de variations squelettiques chez les fœtus à la dose supérieure de 9 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹ (étude non publiée de 2003, RAR, 2016, vol.3). L'exposition maternelle à l'hydroxyde de cuivre n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence des malformations, pertes préimplantatoires ou mortalités embryonnaires et/ou fœtales.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Aucun effet n'a été observé sur de jeunes singes exposés de la naissance jusqu'au 5^{ème} mois à une dose de 6,6 mg.L⁻¹ de sulfate de cuivre (soit 900 µg.kg⁻¹.j⁻¹). Les examens histologiques n'ont en particulier pas mis en évidence de lésions hépatiques, mais uniquement une augmentation de cellules de Kupffer, marqueur d'une inflammation (Araya *et al.*, 2005).

Des résultats similaires, à savoir absence de toxicité hépatique, ont été décrit chez de jeunes singes ayant reçu dès la naissance 5,5 mg de gluconate de cuivre(II).kg⁻¹.j⁻¹ pendant 36 mois, malgré une concentration de cuivre dans le foie environ 4 fois supérieure à celle des animaux non soumis au même régime alimentaire (Araya *et al.*, 2012).

Résumé : Chez l'animal, si le sulfate de cuivre a mis en évidence une toxicité fœtale sévère (mortalité) dans une étude sans donnée sur la toxicité maternelle, l'hydroxyde de cuivre entraîne qu'une faible toxicité fœtale (côtes surnuméraires) chez la lapine dont l'origine maternelle n'est pas totalement exclue, et aucun effet sur le développement post-natal chez le singe (exposition néo-natale). Aucune de ces études n'a mis en évidence d'effet tératogène (lapin).

3.3.4.3 Classification par l'Union Européenne

Le chlorure cuivreux et le sulfate de cuivre (11^e ATP, 2018), ainsi que l'oxyde cuivreux, le dihydroxyde de cuivre, l'oxyde de dicuivre et le trihydroxychlorure de dicuivre (9^e ATP, 2016) ont été examinés par l'Union Européenne mais non pas été classés reprotoxique.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice qui est établi à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes.

Pour accéder à une information actualisée, nous conseillons au lecteur de se reporter directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets à seuil

Synthèse des Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Tableau 6 : VTR pour des effets à seuil

Substances chimiques (n° CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Cuivre (7440-50-8)	Inhalation (aiguë)	10	REL = 0,1 mg Cu.m ⁻³	OEHHA, 2008
	Inhalation (chronique)	600	TCA = 1 µg.m ⁻³	RIVM, 2001
	Orale (aiguë)	3	0,01 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2004
	Orale (sub-chronique)	3	0,01 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2004
	Orale (chronique)	30	TDI = 0,140 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	RIVM, 2001
	Orale (chronique) 20 ans et +	-	DJT = 0,141 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ Valeur différente en fonction de l'âge (de 0 à 20 ans)	Santé Canada, 2010
	Orale (chronique)		DJA = 0,15 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	EFSA, 2018

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Inhalation

Exposition aiguë

L'OEHHA propose un REL de 100 µg Cu.m⁻³ pour une exposition aiguë (1 heure) par inhalation (OEHHA, 2008).

Cette valeur établie à partir d'une exposition de salariés à la poussière de cuivre. Entre 1 et 3 mg.m⁻³ l'exposition à des poussières de cuivre de courte durée (non précisée) entraîne l'apparition d'un goût sucré sans autre symptôme (Whitman, 1957). L'effet critique retenu est la fièvre des fondeurs. De cette étude, une NOAEC de 1 mg Cu.m⁻³ est déduite.

Facteurs d'incertitudes : un facteur de 10 est appliqué pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : 1 mg Cu.m⁻³/10 = 0,1 mg Cu.m⁻³.

Indice de confiance : L'OEHHA ne propose pas d'indice de confiance cependant en raison de la limitation des données il recommande une révision de la valeur.

↳ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition aiguë par inhalation

L'INERIS propose de ne pas retenir pour une exposition aiguë au cuivre par inhalation la VTR aiguë de 100 µg.m⁻³ de l'OEHHA (2008).

Cette valeur est issue d'une étude non publiée menée chez le travailleur exposé professionnellement. Les conditions d'exposition (notamment durée) ne sont pas précisées mais semblent correspondre à des pics lors d'une exposition continue. L'effet critique retenu *i.e.* la fièvre des fondeurs ne semble pas spécifique à l'inhalation de cuivre. Cet effet est plus lié à des expositions chroniques et ne semble pas pertinent ici.

Exposition chronique

Le RIVM propose une TCA de 1 µg.m⁻³ pour une exposition chronique par inhalation (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur est basée sur une étude chez le lapin exposé au chlorure de cuivre à 0,6 mg Cu.m⁻³ 6 h/j, 5 j/sem, pendant 6 semaines (Johansson *et al.*, 1983 ; Johansson *et al.*, 1984). En l'absence d'effet pulmonaire, une NOAEC de 0,6 mg.m⁻³ est déterminée. Un ajustement pour une exposition continue a été réalisé (5 j/7 j x 6 h/24 h) :

0,6 mg.m⁻³ x (5 j/7 j x 6 h/24 h) = 0,107 mg.m⁻³

Facteur d'incertitude : un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué pour les variations interspécifiques (10) et intraspécifiques (10).

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Calcul : $0,107 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/100 = 0,001 \text{ mg.m}^{-3} = 1 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$

Indice de confiance : Selon le RIVM la fiabilité de cette valeur est moyenne.

↪ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition chronique par inhalation

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au cuivre par inhalation la VTR chronique de $1 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ du RIVM.

Une seule valeur est disponible (RIVM, 2001). L'étude est de qualité recevable. La description de la construction de la valeur est limitée. L'effet critique retenu est pertinent au regard du profil toxicologique et le calcul est cohérent.

Cette valeur est retenue malgré les limites de construction.

Indice de confiance : faible en raison des limites de construction de la valeur.

Voie orale

Exposition aiguë

L'ATSDR propose un MRL de $0,01 \text{ mg de Cu.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition aiguë par voie orale (ATSDR, 2004).

Cette valeur est déterminée à partir de l'étude chez le volontaire sain de Pizarro *et al.*, 1999a, menée sur un groupe total de 60 femmes exposées au cuivre, sous forme de sulfate de cuivre dans l'eau de boisson aux doses de $0,006 - 0,0272 - 0,0731 - 0,124 \text{ mg de Cu.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. La durée totale de l'étude est de 11 semaines, divisée en 4 périodes de 2 semaines d'exposition, séparée par des périodes d'une semaine sans exposition. Vingt et un sujets ont présenté des symptômes gastro-intestinaux, principalement sous forme de nausée. Chez 9 sujets des diarrhées, avec ou sans douleurs abdominales ont été rapportées, dont 6 sont apparues durant la première semaine de traitement, sans effet dose-dépendant. Douze sujets ont présenté des douleurs abdominales, nausées et/ou vomissements, aux incidences de 3/60, 1/60, 10/60 et 9/60, respectivement dans les groupes $0 - 0,0272 - 0,0731 - 0,124 \text{ mg de Cu.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. La différence est significative à partir de $0,0731 \text{ mg de Cu.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, un NOAEL de $0,0272 \text{ mg de Cu.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est donc déterminé pour les effets gastro-intestinaux pour une exposition chez la femme via l'eau de boisson pour une exposition de deux semaines.

Facteurs d'incertitudes : un facteur de 3 est appliqué correspondant à la différence de sensibilité au sein de la population humaine, cette valeur tient compte du fait que les effets retenus ne sont pas dépendants de variations toxicocinétiques.

Calcul : $0,0272 \text{ mg de Cu.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} / 3 = 0,009$ arrondi à $0,01 \text{ mg de Cu.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : aucun indice de confiance n'est mentionné par l'ATSDR.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

↳ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition aiguë par voie orale

L'INERIS propose de ne pas retenir pour une exposition aiguë au cuivre par voie orale la VTR aiguë de 0,01 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de ATSDR.

Seul l'ATSDR propose une valeur. Mais compte tenu des limites des résultats de l'étude celle-ci n'est pas jugée pertinente pour la construction d'une VTR.

Exposition sub-chronique

L'ATSDR propose un MRL de 0,01 mg de Cu.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition sub-chronique par voie orale (ATSDR, 2004).

Cette valeur est déterminée à partir de l'étude sur volontaires sains d'Araya *et al.*, 2003b, 2004 réalisée chez 1 365 adultes exposés pendant 2 mois à des concentrations de 0 - 2 - 4 - 6 mg de Cu.L⁻¹ sous forme de sulfate de cuivre dans l'eau utilisée pour la boisson et la cuisson des aliments (en plus de l'apport alimentaire estimé à 0,9 mg.j⁻¹). La consommation de cuivre est évaluée à 0 - 0,042 - 0,091 - 0,17 mg de Cu.kg⁻¹.j⁻¹. Les incidences des symptômes gastro-intestinaux ont été de 11,7 - 15,3 - 18,3 - 19,7 % respectivement pour les différents groupes. La plus faible concentration avec effet (troubles gastro-intestinaux) était de 4 mg.L⁻¹ (0,091 mg de Cu.kg⁻¹.j⁻¹) et la dose estimée sans effet (NOAEL) était de 0,042 mg Cu.kg⁻¹.j⁻¹ (2 mg.L⁻¹) (Araya *et al.*, 2003 ; Araya *et al.*, 2004).

Facteurs d'incertitudes : un facteur de 3 est appliqué correspondant à la différence de sensibilité au sein de la population humaine, cette valeur tient compte du fait que les effets retenus ne sont pas dépendant de variations toxicocinétiques.

Calcul : MRL = 0,042 mg de Cu.kg⁻¹.j⁻¹/3 = 0,014 arrondie à 0,01 mg de Cu.kg⁻¹.j⁻¹

Indice de confiance : aucun indice de confiance n'est mentionné par l'ATSDR

↳ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition sub-chronique par voie orale

L'INERIS propose de ne pas retenir pour une exposition sub-chronique au cuivre par voie orale la VTR sub-chronique de 0,01 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de l'ATSDR.

Seul l'ATSDR propose une VTR. Mais compte tenu des limites des résultats de l'étude celle-ci n'est pas jugée pertinente pour la construction d'une VTR.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Exposition chronique

Le RIVM propose une TDI de $140 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (Baars *et al.*, 2001).

Des souris mâles C57BL/6J sont exposées au cuivre via l'eau de boisson durant la vie entière (Massie et Aiello, 1984). Un LOAEL de $4,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été défini pour une diminution de l'espérance de vie (12,8 % par rapport aux témoins).

Un LOAEL de $4,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ établi chez la souris au cours d'une exposition chronique (ATSDR, 1990).

Facteurs d'incertitude : Selon le RIVM, les facteurs d'extrapolation conventionnels ne sont pas adéquats pour le cuivre. En effet, un facteur d'incertitude de 1 000 - correspondant aux variations interspécifiques (10), intraspécifiques (10) et pour l'extrapolation à un NOAEL (10) - aboutirait à une valeur de $4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, inférieure aux valeurs limites minimales requises pour éviter une déficience en cuivre (de 20 à $80 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$). De ce fait, le RIVM recommande de conserver la valeur établie par Vermeire *et al.*, 1991 de $140 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, ce qui laisse quand même un facteur d'incertitude 30 (Rapport en néerlandais cité dans RIVM, 2001).

Calcul : $4,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j} \times 1/30 = 0,14 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : Selon le RIVM la fiabilité de cette valeur est moyenne.

Santé Canada propose une DJT pour une exposition chronique par voie orale (2010) de $0,141 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez l'adulte (> à 20 ans), de $0,091 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les nouveau-nés de 0 et 6 mois, et les enfants de 7 mois à 4 ans, de $0,11 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les enfants de 5 à 11 ans et de $0,126 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les 12 à 19 ans (Santé Canada, 2010).

Cette valeur a été construite sur la base d'une étude chez 14 adultes sains qui ont reçu un apport journalier de capsules de 10 mg de cuivre sous forme de sel de gluconate ou d'un placebo pendant 12 semaines (Pratt *et al.*, 1985). Aucune augmentation de cuivre, de zinc ou de magnésium sérique ou urinaire n'a été rapportée chez les sujets traités. Les effets critiques retenus sont les effets hépatiques et gastrointestinaux. En absence d'effet un NOAEL de 10 mg.j^{-1} a été retenu et rapporté au poids moyen d'un adulte de 70 kg soit $0,14 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Cette valeur a ensuite été rapportée au poids moyen d'un enfant de 5 à 11 ans et au poids moyen d'un jeune enfant (de la naissance à 4 ans).

Facteurs d'incertitude : aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué mais une valeur a été calculée selon l'âge.

Calcul : non détaillé

Indice de confiance : aucun indice n'a été établi par l'organisme.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

L'EFSA propose une DJA de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (EFSA, 2018).

Une dose journalière de 10 à 12 mg de cuivre a été proposée comme sans danger chez l'adulte sur la base d'études humaines chez les enfants (OMS, 1996), ce qui correspond après ajustement de la masse corporelle à une dose de $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez les enfants. Cette valeur est confortée par celle qui pourrait être construite à partir de données animales à partir d'un NOAEL de $16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (mâles) dans une étude de toxicité de 90 jours chez le rat sur la base d'effets sur le foie (inflammation chronique) et le pré-estomac (hyperplasie et hyperkératose de la muqueuse) et l'utilisation d'un facteur d'incertitude de 100 (Hebert *et al.*, 1993 ; RAR, 2016, vol. 1). Après avoir tenu compte des recommandations chez l'adulte, la consultation d'experts de l'OMS a fixé une dose limite supérieure sans danger pour les enfants de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Cette valeur est considérée comme étant suffisamment protectrice chez les enfants et est étayée par les données d'études épidémiologiques (Scheinberg et Sternlieb, 1994 ; Zietz *et al.*, 2003) qui ont démontré l'absence d'effet sur les enfants (0 à 8 ans) jusqu'à une concentration de 8 mg.L^{-1} de cuivre dans l'eau de boisson. Cette valeur correspond à une dose de $0,23 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ en considérant qu'un enfant de 15 kg consomme en moyenne 400 mL d'eau par jour.

Facteurs d'incertitude : un facteur d'incertitude 100 a été appliqué (répartition non détaillée).

Calcul : $16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j} \times 1/100 = 0,16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : aucun indice n'a été établi par l'organisme.

↪ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition chronique par voie orale

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au cuivre par voie orale la VTR chronique de $150 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de l'EFSA (2018).

Trois valeurs sont disponibles élaborées par le RIVM (2001), Santé Canada (2010) et l'EFSA (2018). Aucune des études n'est tout à fait satisfaisante et la construction des valeurs n'est pas toujours transparente même si elles aboutissent toutes les trois à la même valeur. La méthode de construction qui est retenue est la plus récente, celle de l'EFSA.

Indice de confiance : faible en raison du manque de transparence de la construction des valeurs

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Aucune valeur n'a été identifiée.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

3.4.3 Synthèse des valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS

Tableau 7 : VTR retenues par l'INERIS

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision	Date de choix
Effets à seuil	Cuivre et composés	Inhalation (aiguë)	-	Valeur pas retenue	-	INERIS, 2019
Effets à seuil		Inhalation (chronique)	600	TCA = 1 µg.m ⁻³	RIVM, 2001	INERIS, 2019
Effets à seuil		Orale (aiguë)	-	Valeur pas retenue	-	INERIS, 2019
Effets à seuil		Orale (sub-chronique)	-	Valeur pas retenue	-	INERIS, 2019
Effets à seuil		Orale (chronique)	30	TDI = 0,150 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	EFSA, 2018	INERIS, 2019

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

Mise en garde - décembre 2019

Les résultats d'essais rapportés dans cette section n'ont pas été mis à jour lors de la révision de 2019 de cette fiche. Ils restent néanmoins informatifs de l'écotoxicité du cuivre sur différents taxons.

L'objectif de cette section est d'évaluer les effets sur la faune et la flore aquatique et terrestre. Les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aigus ne sont pas fournis.

Lorsque les informations de ce chapitre proviennent d'un rapport d'évaluation ayant fait l'objet d'une expertise collective au niveau européen ou international, les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait systématiquement l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

Les références bibliographiques ayant été évaluées sont indicées d'une valeur en fonction de leur validité selon les critères définis (Klimisch *et al.*, 1997). Klimisch *et al.*, 1997 ont établi une cotation des études expérimentales en prenant en compte la fiabilité des études (méthodes standardisées, Bonnes Pratiques de Laboratoire), le détail de description de la publication ainsi que la pertinence et l'utilité des données dans le cadre de l'évaluation du risque. Cette cotation est comprise entre 1 et 4. Le détail de ces cotations est rappelé ci-après :

- Score 1 : valide (sans restriction)
- Score 2 : valide avec restriction
- Score 3 : non valide
- Score 4 : pas suffisamment d'information pour valider le test

On définit comme valides (scores 1 ou 2), les essais susceptibles d'être pris en compte pour le calcul d'une PNEC. Les tests pour lesquelles certaines informations non cruciales sont manquantes, ou pour lesquelles des déviations mineures par rapport aux normes sont constatées, sont valides sous réserve de ces restrictions (score 2).

Les tests pour lesquels des informations cruciales sont manquantes, pour lesquels les conditions expérimentales ne sont pas satisfaisantes, ou qui ne sont pas pertinents, sont notés par le code 3, et ne pourront pas être pris en compte pour dériver la PNEC.

Les tests pour lesquels la publication originale ou le rapport d'essai ne sont pas disponibles ou n'ont pas été vérifiés sont notés par le code 4. Ils ne pourront également pas être pris en compte pour dériver la PNEC.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

4.1 Organismes aquatiques

Mise en garde - décembre 2019:

Les résultats d'essais rapportés dans cette section n'ont pas été mis à jour lors de la révision de 2019 de cette fiche. Ils restent informatifs de l'écotoxicité du cuivre sur différents taxons, d'eau douce et marine. Une littérature fournie a depuis été publiée sur l'écotoxicité du cuivre, qui intègre la prise en compte de sa spéciation et de l'affinité de ses espèces chimiques avec les ligands biologiques. On notera comme document de référence le Voluntary Risk Assessment (ECHA, 2008) qui contient à la fois une bibliographie étendue sur l'écotoxicité du cuivre, les éléments explicatifs du concept de Biotic Ligand Model et son application.

L'utilisation de tels modèles prenant en compte la spéciation est aujourd'hui recommandée pour une application réglementaire. Le guide réalisé dans le contexte de la Directive Cadre sur l'Eau donne des indications pratique pour l'application des BLM, et des valeurs de références associées (EC, 2019).

4.1.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

Etant donné le nombre élevé de données d'écotoxicité disponibles pour les algues, les micro-crustacés et les poissons, seuls les essais chroniques sont retenus.

4.1.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

L'essentiel des données présentées ci-après provient du RIVM (1999). Nous avons sélectionné les données qui nous paraissaient les plus pertinentes lorsque les informations étaient disponibles (nous n'avons pas pris les données pour lesquels plus de 50 % d'effet étaient observés ; lorsque plusieurs critères d'effet étaient disponibles, nous avons sélectionné le plus sensible). Nous avons pu vérifier la validité de ces résultats dans un certain nombre de cas mais pas dans tous. En particulier, nous n'avons pas été à même de valider les données sélectionnées par le BKH (1995). Lorsque plusieurs résultats étaient disponibles sur une même espèce nous avons fait la moyenne de ces résultats sur le critère d'effet le plus sensible.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Tableau 8 : Synthèse des principaux résultats pour des organismes aquatiques lors d'expositions chroniques

Espèce	N/M ¹	Substance testée	Durée	Critère d'effet	Valeur (µgCu /l)	Référence
Algues						
Communauté de périphyton			28 j	NOEC	9,5	Belanger <i>et al.</i> , 1996
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	M	CuSO ₄	72 h	NOEC ^b	16	BKH, 1995 Moyenne géométrique (n=5)
<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	N	CuCl ₂	-	NOEC ^b	100	BKH, 1995
<i>Chlorella fusca</i>	N	CuCl ₂	10 j	NOEC ^{b,w}	5,3	BKH, 1995
<i>Chlorella vulgaris</i>	M	CuCl ₂	96 h	NOEC ^b	50	BKH, 1995
<i>Chlorella saccarophila</i>	N	Cu..	10 j	NOEC ^{b,w}	330	BKH, 1995
<i>Melosira spec.</i>	N	CuSO ₄	9 j	NOEC	10	Horne et Goldman, 1974
<i>Oocystus spec.</i>	N	CuSO ₄	9 j	NOEC	10	Horne et Goldman, 1974
<i>Scenedesmus quadricauda</i>	N	CuSO ₄	72 h	NOEC ^b	50	BKH, 1995
<i>Scenedesmus subspicatus</i>	N	CuSO ₄	72 h	NOEC ^b	64	BKH, 1995
<i>Selenastrum capricornutum</i>	N	Cu ²⁺	72 h	NOEC ^b	64	RIVM, 1999
	M	CuCl ₂	96 h	NOEC ^b	15	BKH, 1995
	N	CuSO ₄	72 h	NOEC ^b	19	
			72 h	NOEC ^b	24	
			5 j	NOEC ^b	21	
	N	CuSO ₄	96 h	NOEC ^b	57	
					28	Moyenne géométrique
<i>Lemna minor</i>			14 j	NOEC	60	Jenner et Janssen-Mommen, 1993
Rotifères						
<i>Brachionus calyciflorus</i>	M	Cu..	48 h	NOEC ^r	20	BKH, 1995
Mollusques						
<i>Campeloma decisum</i>	M	CuSO ₄	6 s	NOEC ^a	8	Arthur et Leonard, 1970
<i>Deissena polymorpha</i>	M	CuCl ₂	11 s	NOEC ^{f,w}	17	BKH, 1995
<i>Physa integra</i>	M	CuSO ₄	6 s	NOEC ^{a,c,r}	8	Arthur et Léonard, 1970

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Espèce	N/M ¹	Substance testée	Durée	Critère d'effet	Valeur (µgCu /l)	Référence
Crustacés						
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	M	CuCl ₂	7 j	NOEC ^r	12	Carlson <i>et al.</i> , 1986
	M	Cu..	7 j	NOEC ^r	6,3	BKH, 1995
	M	Cu..	7 j	NOEC ^{r,w}	6,4	
	M	Cu(NO ₃) ₂	7 j	NOEC ^{r,w}	23	
	M	Cu..	7 j	NOEC ^{r,w}	27	
	M	Cu..	7 j	NOEC ^{r,w}	40	
				NOEC ^r	15	Moyenne géométrique
<i>Daphnia ambigua</i>	N	CuSO ₄	6 s	NOEC ^c	20	Winner et Farrel, 1976
<i>Daphnia magna</i>	N	CuCl ₂	14 j	NOEC ^r	10	BKH, 1995
	-	-	21 j	NOEC ^r	11	Biesinger et Christensen, 1972
	M	CuCl ₂	14 j	NOEC ^r	5	Van Leeuwen <i>et al.</i> , 1988
				NOEC ^r	8,2	Moyenne géométrique
<i>Daphnia pulex</i>	N	CuCl ₂	21 j	NOEC ^a	0,03	BKH, 1995
			21 j	NOEC ^r	0,3	
<i>Daphnia pulex</i>	M	CuSO ₄	6 s	NOEC ^a	11	BKH, 1995
	M	CuSO ₄	6 s	NOEC ^a	35	
	M	CuSO ₄	10 s	NOEC ^a	5	Ingersoll et Winner, 1982
			10 s	NOEC ^r	10	
				NOEC ^r	1,7	Moyenne géométrique
<i>Gammarus pseudolimnaeus</i>	M	CuSO ₄	15 s	NOEC ^c	5	Arthur et Léonard, 1970
<i>Gammarus pulex</i>	M	CuSO ₄	14 s	NOEC ^c	11	BKH, 1995
	M	CuSO ₄	10 j	NOEC ^a	3,3	
Insectes						
<i>Chironomus tentans</i>	M	CuCl ₂	21 j	NOEC ^a	34	Nebeker <i>et al.</i> , 1984
<i>Clistoronia magnifica</i>	M	CuCl ₂	8 m	NOEC ^r	10	Nebeker <i>et al.</i> , 1984 Moyenne géométrique (n=2)

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Espèce	N/M ¹	Substance testée	Durée	Critère d'effet	Valeur (µgCu /l)	Référence
Poissons						
<i>Brachydanio rerio</i> ELS	N	CuSO ₄	16 j	NOEC ^r	0,063	Dave et Xiu, 1991
<i>Catostomus commersoni</i> , ELS	M	CuSO ₄	6 s	NOEC ^{a,c}	13	McKim <i>et al.</i> , 1978
<i>Corogonus artedi</i> , ELS	M	CuSO ₄	9 s	NOEC ^{a,c}	43	McKim <i>et al.</i> , 1978
<i>Cyprinus carpio</i> ,	-	CuSO ₄	13 s	NOEC ^a	50	Muramoto, 1982
<i>Esox lucius</i> , ELS	M	CuSO ₄	6 s	NOEC ^{a,c}	35	McKim <i>et al.</i> , 1978
<i>Ictalurus punctatus</i> , ELS	M,π	CuSO ₄	9 s	NOEC ^c	9	Sauter <i>et al.</i> , 1976
<i>Lepomis macrochirus</i>	M	CuSO ₄	13 s	NOEC ^a	21	Benoit, 1976
<i>Micropterus dolomieu</i> ELS	M	CuSO ₄	5 s	NOEC ^{a,c}	37	McKim <i>et al.</i> , 1978
<i>Noemacheilus barbatulus</i>	M	CuSO ₄	9 s	NOEC ^a	120	Solbe et Cooper, 1976
<i>Oncorhynchus mykiss</i> , ELS	M	CuSO ₄	7 s	NOEC ^{a,r}	11	McKim <i>et al.</i> , 1978
	M	CuCl ₂	11 s	NOEC ^{a,r}	31	Seim <i>et al.</i> , 1984
			11 s	NOEC ^c	16	
<i>Oncorhynchus trutta</i> , ELS	M	CuSO ₄	18 s	NOEC ^{a,c}	22	McKim <i>et al.</i> , 1978
<i>Pimephales promelas</i>	M	CuSO ₄	11 m	NOEC ^{a,c,r}	11	Mount et Stephan, 1969
<i>Pimephales promelas</i> , ELS	M	CuSO ₄	4 m	NOEC ^a	8	
			4 m	NOEC ^c	11	
	M	CuSO ₄	11 m	NOEC ^{a,r}	15	Mount, 1968
			11 m	NOEC ^c	33	
<i>Pimephales promelas</i> , ELS	M	Cu(NO ₃) ₂	32 j	NOEC ^{a,c,w}	3,1	BKH, 1995
	M	Cu..	7 j	NOEC ^c	9,9	
	M	CuSO ₄	28 j	NOEC ^a	61	
			28 j	NOEC ^{c,w}	20	
	M	CuSO ₄	28 j	NOEC ^{a,r}	340	
	M	CuSO ₄	8 j	NOEC ^a	61	
				NOEC ^c	13	Moyenne géométrique
<i>Salvelinus fontinalis</i>	M	CuSO ₄	22 m	NOEC ^{a,c}	9	McKim et Benoit, 1971
			22 m	NOEC ^r	17	

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Espèce	N/M ¹	Substance testée	Durée	Critère d'effet	Valeur (µgCu /l)	Référence
<i>Salvelinus fontinalis</i> , ELS	M	CuSO ₄	11 s	NOEC ^{a,c}	22	McKim <i>et al.</i> , 1978
	M,π	CuSO ₄	9 s	NOEC ^c	0,67	Sauter <i>et al.</i> , 1976 ³
	M,π	CuSO ₄	9 s	NOEC ^a	10	Dans RIVM (1999)
	M,π	CuSO ₄	9 s	NOEC ^c	2,0	
	M,π	CuSO ₄	9 s	NOEC ^a	19	
				NOEC ^c	4,0	Moyenne géométrique (n=4)
<i>Salvelinus namaycush</i>	M	CuSO ₄	13 s	NOEC ^{a,b}	22	McKim <i>et al.</i> , 1978
<i>Stizostedion vitreum</i>	M,π	CuSO ₄	4 s	NOEC ^{a,b}	10	Sauter <i>et al.</i> , 1976

N : concentration nominale ; M : concentration mesurée, π : concentration ajoutée uniquement.

Les paramètres suivants ont été mesurés : a : mortalité ou immobilité ; b : biomasse, c : croissance ; d : photosynthèse ; f : taux de filtration ; r : reproduction

w : la NOEC a été calculée de la façon suivante : NOEC = EC/2 si 11 à 19 % d'effets étaient observés, NOEC=EC/3 si 20 à 49 % d'effets ont été observés, ou encore NOEC= 0,5 MATC⁴ lorsque les résultats étaient exprimés sous la forme d'une MATC.

L'étude de Belanger *et al.*, 1996 est effectuée en microcosme sur une communauté algale de périphyton.

Le résultat de 0,063 µg.L⁻¹ rapporté par Dave et Xiu, 1991 est nettement plus faible que tous les autres résultats. Ce résultat n'est pas documenté : il provient d'une étude non publiée par les auteurs, où un effet sur l'éclosion des œufs a été observé à 0,63 µg.L⁻¹. On ne sait pas précisément quel est cet effet. Dans l'expérience rapportée par Dave et Xiu, 1991, la durée d'éclosion des œufs est significativement rallongée à la plus faible concentration testée, c'est à dire 0,125 µg.L⁻¹ par rapport aux témoins. Par ailleurs, le plan expérimental de cette expérience n'est pas complètement clair. Il n'existe pas d'autres résultats du même ordre sur *Danio rerio*. Palmer *et al.*, 1998 ont observé un allongement de la durée d'éclosion lors d'une exposition d'œufs de *Danio rerio* à 8,3 µg.L⁻¹ ce qui correspondait à leur plus petite concentration testée. McKim *et al.*, 1978 ont testé les effets du cuivre sur les stades embryo-larvaires de huit espèces de poissons (mais pas le Danio) et ont trouvé des résultats plus élevés.

Organismes marins :

Les données suivantes sont extraites de RIVM (1999) et n'ont pas été validées.

3 Les essais de Sauter ont été effectués à des duretés très différentes (38 et 187 mg.L⁻¹ CaCO₃)

4 MATC : Maximum Acceptable Toxicant Concentration = moyenne géométrique de la LOEC et de la NOEC.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Espèce	N/M	Substance testée	Durée	Critère d'effet	Valeur (µgCu /L)	Référence
Algues						
<i>Asterionella glacialis</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	64	BKH, 1995
<i>Bacteriastrum delicatulum</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	130	BKH, 1995
<i>Bacteriastrum hyalinum</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	6,4	BKH, 1995
<i>Biddulphia moluliensis</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	250	BKH, 1995
<i>Chaetoceros sp.</i>	N	CuSO ₄	7 j	NOEC	2,5	BKH, 1995
<i>Chlorella vulgaris</i>	N	CuSO ₄	7 j	NOEC	17	BKH, 1995
<i>Cyclococcolithina leptopora</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	0,64	BKH, 1995
<i>Ditylum brightwellii</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	250	BKH, 1995
<i>Emiliania huxleyi</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	66,4⁵	BKH, 1995
<i>Gephyrocapsa oceanica</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	64	BKH, 1995
<i>Gymnodinium spec.</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	190	BKH, 1995
<i>Hemiaulus sinensis</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	130	BKH, 1995
<i>Hymenomonas carterae</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	110⁶	BKH, 1995
<i>Laminaria saccharina</i>	N	CuSO ₄	21 j	NOEC	10	BKH, 1995
<i>Lithodesmium undulatum</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	250	BKH, 1995
<i>Peridinium spec.</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	6,4	BKH, 1995
<i>Prorocentrum spec.</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	0,64	BKH, 1995
<i>Rhizosolenia stolterfothii</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	64	BKH, 1995
<i>Rhizosolenia setigera</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	130	BKH, 1995
<i>Skeletonema costatum</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	400⁷	BKH, 1995
<i>Streptotheca tamesis</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	64	BKH, 1995
<i>Synechococcus spec.</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	0,64	BKH, 1995
<i>Thoracosphaera heimii</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	0,64	BKH, 1995
<i>Thoracosphaera spec.</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	6,4	BKH, 1995
<i>Umbilicosphaera hulburtiana</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	6,4	BKH, 1995
<i>Umbilicosphaera sibogae</i>	N	CuSO ₄	4-5 s	NOEC	130	BKH, 1995

5 moyenne géométrique de 4 valeurs
 6 moyenne géométrique de 2 valeurs
 7 moyenne géométrique de 2 valeurs

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Espèce	N/M	Substance testée	Durée	Critère d'effet	Valeur (µgCu /L)	Référence
Coelentérés						
<i>Campanularia flexuosa</i>	N	-	14 j	NOEC	10	Stebbing, 1976
<i>Hydra littoralis</i>	N	-	14 j	NOEC	2,5	Stebbing et Pomroy, 1978
<i>Eirene viridula</i>	N	-	13 s	NOEC	10	Karbe, 1972
Mollusques						
<i>Busicon canaliculatum</i>	N	-	8 s	NOEC	100	Betzer et Yevich, 1975
<i>Crassostrea virginica</i>	N	-	14 j	NOEC	10	Calabrese <i>et al.</i> , 1977
<i>Mercenaria mercenaria</i>	N	-	7 j	NOEC	5	Calabrese <i>et al.</i> , 1977
<i>Mytilus edulis</i>	N	CuSO ₄	10 j	NOEC	0,5	BKH, 1995
<i>Mytilus edulis</i>	M	CuSO ₄	30 j	NOEC	1,3	BKH, 1995
<i>Mytilus edulis</i>	N	CuCl ₂	15 j	NOEC	10	BKH, 1995
<i>Mytilus edulis</i>	M	CuCl ₂	20 j	NOEC	5,6	Redpath et Davenport, 1988
<i>Mytilus edulis</i>					2,5	Moyenne géométrique
<i>Pecten maximus</i>	N	CuCl ₂	15 j	NOEC	6,7	BKH, 1995
Annélides						
<i>Ctenodrilus serratus</i>		-	21-31 j	NOEC	50	Reish et Carr, 1978
<i>Nereis diversicolor</i>	N	-	6 s	NOEC	100	Bryan et Hummerstone, 1971
<i>Ophryotrocha diadema</i>		-	28 j	NOEC	100	Reish et Carr, 1978
Crustacés						
<i>Allorchetes compressa</i>	N	CuSO ₄	28 j	NOEC	3,7	BKH, 1995
<i>Callinassa australiensis</i>		-	14 j	NOEC	60	BKH, 1995
<i>Cancer anthonyi</i>	N	CuCl ₂	7 j	NOEC	3,3	BKH, 1995
<i>Mysidopsis bahia</i>	M	CuCl ₂	5 s	NOEC	38	BKH, 1995
<i>Pandalus danae</i>	M	-	6 s	NOEC	10	Young <i>et al.</i> , 1979
Poissons						
<i>Atherinops affinis</i>	M	CuCl ₂	12 j	NOEC	55	BKH, 1995

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Les données algues (comme les autres) n'ont pas pu être validées et correspondent à des résultats apparemment non classiques puisque les durées expérimentales sont nettement supérieures à la durée standard pour les essais algues. Par ailleurs, il semble évident que les concentrations testées sont, dans un certain nombre de cas, espacées d'un facteur 10 ce qui est très élevé et engendre une grande incertitude autour des valeurs reportées. Faute d'information complémentaire, nous avons cependant utilisé les valeurs en gras dans le tableau ci-dessus.

Organismes du sédiment :

Espèce	Substance testée	Durée	Critère d'effet	Valeur (mg.kg ⁻¹ sédiment sec)	Référence
<i>Tubifex tubifex</i>	CuSO ₄	72 h	CE ₅₀	547	Meller <i>et al.</i> , 1998
<i>Limnodrilus hoffmeisteri</i>	CuSO ₄	72 h	CE ₅₀	349	Meller <i>et al.</i> , 1998
<i>Hyallela azteca</i>		10j	CL ₅₀	1078	Cairns <i>et al.</i> , 1984
<i>Protothaca staminea</i> (marin)	Cu(NO ₃) ₂	48 j	NOEC	12,4	RIVM, 1999
<i>Hyallela azteca</i>		28j	NOEC	41	Ingersoll <i>et al.</i> , 1996

4.2 Organismes terrestres

4.2.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

Etant donné le nombre élevé de données d'écotoxicité disponibles sur les organismes terrestres, seuls les essais chroniques sont retenus.

4.2.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

Les données proviennent de RIVM (1999). Seules les données long terme sont reportées.

Tableau 9 : Synthèse des principaux résultats pour des organismes terrestres lors d'expositions chroniques

Espèce/ activité	Substance testée	Durée	Critère d'effet	Valeur (mg Cu/kg sol sec)	Référence
Plantes					
<i>Avena sativa</i>	CuSO ₄	2 s.	NOEC ^{f,z}	1000	BKH, 1995
<i>Cucumis sativus</i>	CuSO ₄	2 s.	NOEC ^{f,z}	1000	BKH, 1995
<i>Glycine max</i>	CuSO ₄	2 s.	NOEC ^{f,z}	1000	BKH, 1995
Céréales	Cu-acetate	5 m	NOEC ^{b*}	200	Denneman et Van Gestel, 1990
Oligochètes					
<i>Allolobophora caliginosa</i>	CuSO ₄	14 j	NOEC ^d	50	Denneman et Van Gestel, 1990
	CuSO ₄	14 j	NOEC ^b	100	Denneman et Van Gestel, 1990

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Espèce/ activité	Substance testée	Durée	Critère d'effet	Valeur (mg Cu/kg sol sec)	Référence
<i>Dendrobaena rubida</i>	Cu(NO ₃) ₂	13 s	NOEC ^d	122	Denneman et Van Gestel, 1990
<i>Eisenia andrei</i> , juvénile	CuCl ₂	12 s	NOEC ^{b,e}	56	BKH, 1995
<i>Eisenia andrei</i>	CuCl ₂	3 s	NOEC ^d	60	BKH, 1995
<i>Eisenia fetida</i>	Cu(NO ₃) ₂	8 s	NOEC ^d	32	Spurgeon <i>et al.</i> , 1994
<i>Eisenia fetida</i>	Cu-acétate	8 s	NOEC ^{b,d}	500	Denneman et Van Gestel, 1990
<i>Lumbricus rubellus</i>	CuCl ₂	12 s	NOEC ^d	30	Denneman et Van Gestel, 1990
<i>Lumbricus rubellus</i>	CuCl ₂	12 s	NOEC ^d	13	Denneman et Van Gestel, 1990
Collemboles					
<i>Onychiurus armatus</i>	Cu(NO ₃) ₂	17 s	NOEC ^b	2608	Denneman et Van Gestel, 1990
Acariens					
<i>Platynothrus peltifer</i>	Cu(NO ₃) ₂	10 s	NOEC ^c	168	Denneman et Van Gestel, 1990
Microorganismes					
Ammonification	CuCl ₂	20 j	NOEC	300	Van de Meent <i>et al.</i> , 1990
Nitrification	CuCl ₂	19 s	NOEC	500	BKH, 1995
	CuCl ₂	10 j	NOEC	100	Denneman et Van Gestel, 1990
Minéralisation de l'azote	CuSO ₄	20 j	NOEC	318	Denneman et Van Gestel, 1990
Respiration	CuCl ₂	21 m	NOEC	400	Denneman et Van Gestel, 1990
	CuSO ₄	8 s	NOEC	12,1	BKH, 1995
Arylsulphatase	CuCl ₂	8 s	CE ₁₀	4	Denneman et Van Gestel, 1990
	CuCl ₂	10 m	CE ₁₀	77	Denneman et Van Gestel, 1990
	CuCl ₂	10 m	CE ₁₀	22	Denneman et Van Gestel, 1990
	CuCl ₂	18 m	CE ₁₀	6,4	Haanstra et Doelman, 1991
Phosphatase	CuCl ₂	18 m	CE ₁₀	347	Haanstra et Doelman, 1991
	CuCl ₂	18 m	CE ₁₀	286	Haanstra et Doelman, 1991
	CuCl ₂	18 m	CE ₁₀	2667	Haanstra et Doelman, 1991
	CuCl ₂	18 m	CE ₁₀	3321	Haanstra et Doelman, 1991
Phosphatase	CuCl ₂	8 m	CE ₁₀	8,3	Doelman et Haanstra, 1989
	CuCl ₂	8 m	CE ₁₀	438	Doelman et Haanstra, 1989
	CuCl ₂	8 m	CE ₁₀	170	Doelman et Haanstra, 1989
	CuCl ₂	8 m	CE ₁₀	960	Doelman et Haanstra, 1989
	CuCl ₂	8 m	CE ₁₀	58	Doelman et Haanstra, 1989

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Espèce/ activité	Substance testée	Durée	Critère d'effet	Valeur (mg Cu/kg sol sec)	Référence
Urease	CuCl ₂	18 m	CE ₁₀	20	Doelman et Haanstra, 1986
	CuCl ₂	18 m	CE ₁₀	340	Doelman et Haanstra, 1986
	CuCl ₂	18 m	CE ₁₀	520	Doelman et Haanstra, 1986
	CuCl ₂	18 m	CE ₁₀	210	Doelman et Haanstra, 1986

a : mortalité ou immobilité ; b : croissance ; c : reproduction (nombre de jeunes) ; d : nombre d'œufs ; e : maturation ; f : émergence ; z : extrapolée à partir d'un graphique ; * : valeur estimée par les évaluateurs.

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Classification - Milieu de travail

Europe : Règlement (CE) N° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

Chlorure cuivreux (n° CAS : 7758-89-6)

Classification : Acute tox 4 (H302) - Aquatic acute 1 (H400) - Aquatic chronic 1 (H410)

Hydroxyde de cuivre (n° CAS : 20427-59-2)

Classification : Acute Tox 4 (H302) - Eye Dam 1 (H318)- Acute tox 2 (H330) - Aquatic acute 1 (H400) - Aquatic chronic 1 (H410)

Oxyde cuivreux (n° CAS : 1317-39-1)

Classification : Acute Tox 4 (H302) - Eye Dam 1 (H318)- Acute tox 2 (H332) - Aquatic acute 1 (H400) - Aquatic chronic 1 (H410)

Oxyde cuivrique (n° CAS : 1317-38-0)

Classification : Aquatic acute 1 (H400) - Aquatic chronic 1 (H410)

5.2 Valeurs utilisées en milieu de travail

France : " Liste des VLEP françaises. Valeurs limites d'exposition professionnelle établies pour les substances chimiques" (INRS, 2020) et base de données BIOTOX (INRS).

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

- **Air :**
 - VME = 0,2 mg.m⁻³ (fumées)
 - VME = 1 mg.m⁻³ (poussières)
 - VLE = 2 mg.m⁻³ (poussières)
- **Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) :** non concerné

5.3 Valeurs utilisées pour la population générale

5.3.1 Qualité des eaux de consommation

France : Décret n° 2007 - 49 du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine.

Valeur seuil de 2 mg.L⁻¹

UE : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

Valeur seuil de 2 mg.L⁻¹

OMS : Directive de qualité pour l'eau de boisson (OMS, 2017)

Valeur seuil de 2 mg.L⁻¹

5.3.2 Qualité de l'air

France :

- Décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

- Valeurs guide air intérieur
Non concerné

UE :

- Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe.
Non concerné
- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant.
Non concerné

OMS : Directives de qualité pour l'air (2000)

5.3.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Tableau 10 : Synthèse des concentrations habituellement rencontrées dans les différents milieux biologiques

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang	800-1 200 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (OMS, 1996)
Urine	30-60 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (Harris, 1991)
Cheveux	8,9 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ (Finelli <i>et al.</i> , 1981)
Placenta	50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (Widdowson et Dickerson, 1964)

5.4 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

5.4.1 Compartiment aquatique

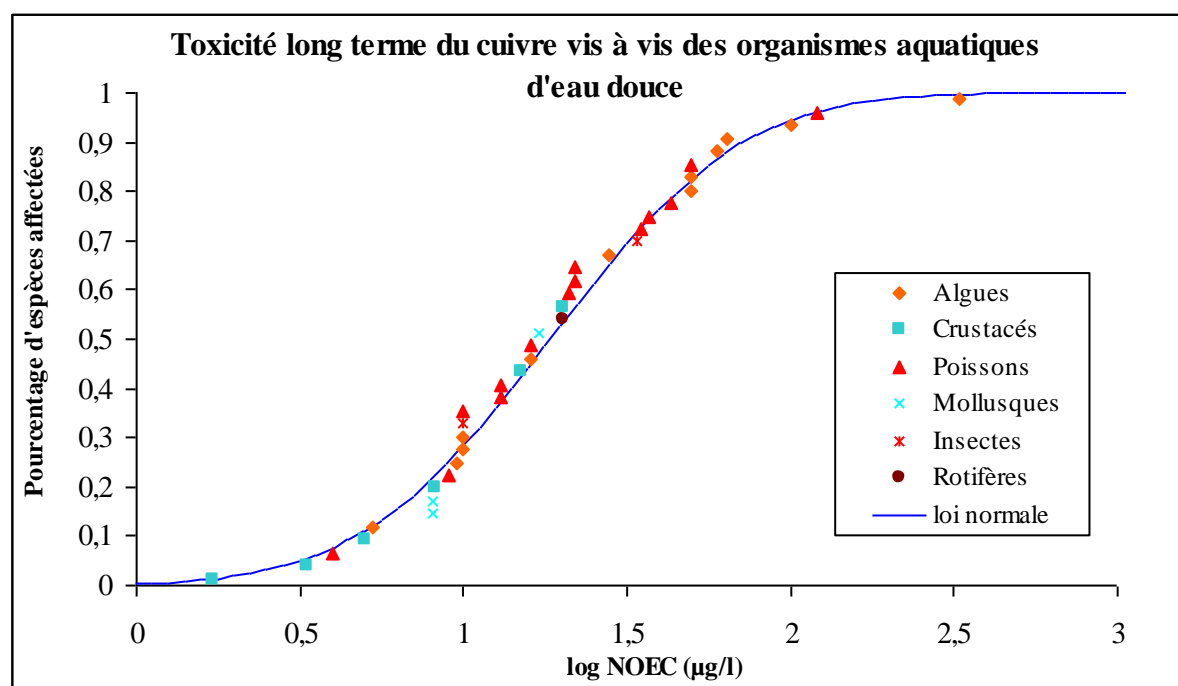
PNEC établie par l'INERIS :

Etant donné qu'un nombre important de NOEC long terme existe, la PNEC peut être évaluée par la méthode statistique. Le résultat sur poissons rapporté par Dave et Xiu (1991) est nettement inférieur à tous les autres résultats. En conséquence, si nous prenons en compte ce résultat, les données ne suivent pas une loi log normale. Par ailleurs, nous n'avons qu'une confiance réduite dans ce résultat (voir discussion sur les essais long terme). Nous suggérons en conséquence de ne pas en tenir compte pour l'évaluation de la PNEC par la méthode statistique.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Les valeurs suivantes ont été calculées à l'aide des données aquatiques d'eaux douces présentées en gras ci-dessus :

HC5 = 3,15 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\text{IC}^8_{90} \% = [1,8; 4,7]$)



Compte tenu du nombre important de données disponibles (39 espèces différentes) et de l'incertitude relativement faible sur l'estimation de la HC5, à l'exception de l'incertitude autour de la donnée de Dave et Xiu (1991), nous suggérons d'utiliser un facteur d'extrapolation de 2 pour dériver la PNEC.

D'où :

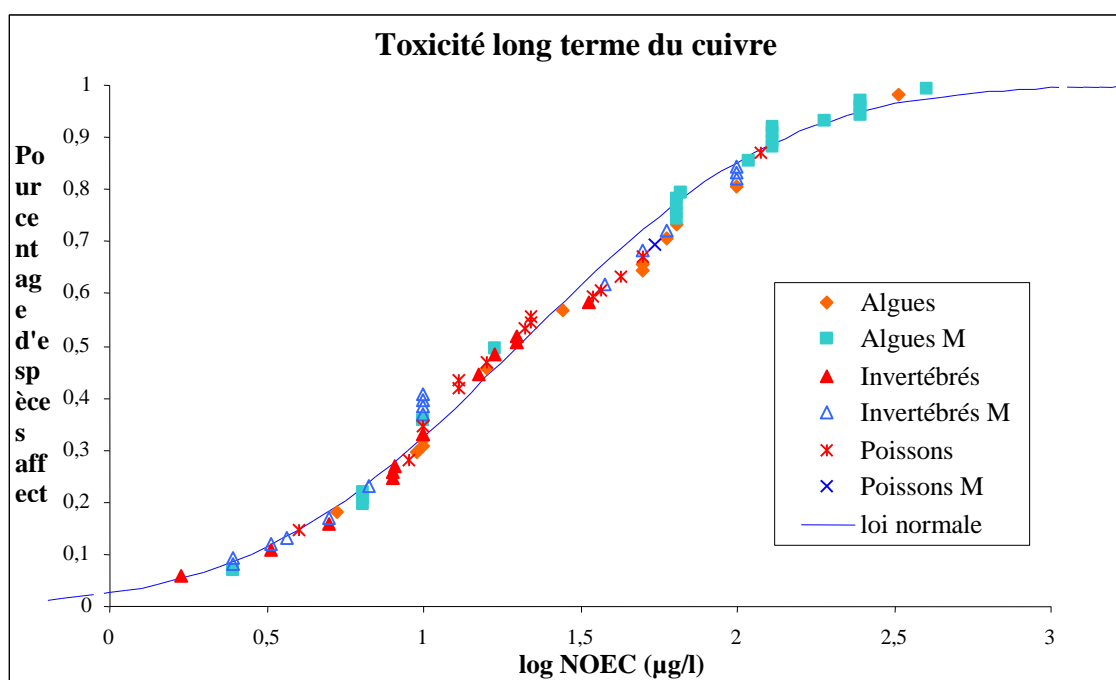
$$\text{PNEC}_{\text{EAU-DOUCE}} = 1,6 \mu\text{g.L}^{-1}$$

Pour estimer la PNEC pour les organismes marins, il n'est pas possible d'utiliser la méthode statistique avec les données marines uniquement car il n'existe qu'un seul résultat sur poisson marin. En conséquence nous utiliserons à cette fin l'ensemble des résultats disponibles sur organismes aquatiques. Il est en effet possible de constater (voir graphe ci-dessous) que la distribution de sensibilité des espèces marines et d'eau douce pour lesquelles nous disposons de résultats est sensiblement la même.

8 IC : Intervalle de Confiance

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Les valeurs suivantes ont été calculées à l'aide des données aquatiques d'eaux douces et marines :
 HC5 = 1,6 µg.L⁻¹ (IC⁹₉₀ % = [1,0; 2,4])



Compte tenu du nombre important de données disponibles (80 espèces différentes) et de l'incertitude relativement faible sur l'estimation de la HC5 mais du fait du manque d'information vis à vis des poissons marins et de la plus grande diversité des espèces marines, nous suggérons d'utiliser un facteur d'extrapolation de 2 pour dériver la PNEC.

D'où :

$$PNEC_{\text{EAU-MARINE}} = 0,8 \mu\text{g.L}^{-1}$$

9 IC : Intervalle de Confiance

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Tableau 11 : PNEC retenue par l'INERIS pour le compartiment aquatique

Substances chimiques (n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Cuivre	Milieu continental, SSD	2	1,6	µg/L	INERIS, 2005
Cuivre	Milieu marin, SSD	2	0,8	µg/L	INERIS, 2005

5.4.2 Compartiment sédimentaire

PNEC établie par l'INERIS :

Il existe des résultats d'essais sur organismes benthiques. Compte tenu du nombre de résultats aigus sur organismes benthiques nous proposons d'utiliser un facteur d'extrapolation de 50 sur le résultat vis à vis de *Hyallela*.

D'où :

$$PNEC_{SED-EAU-DOUCE} = 0,8 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ sédiment sec.}$$

Tableau 12 : PNEC retenue par l'INERIS pour le compartiment sédimentaire

Substances chimiques (n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation / EqP	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Cuivre	<i>Hyallela</i>	50	0,8	mg.kg ⁻¹ sédiment sec	INERIS, 2005

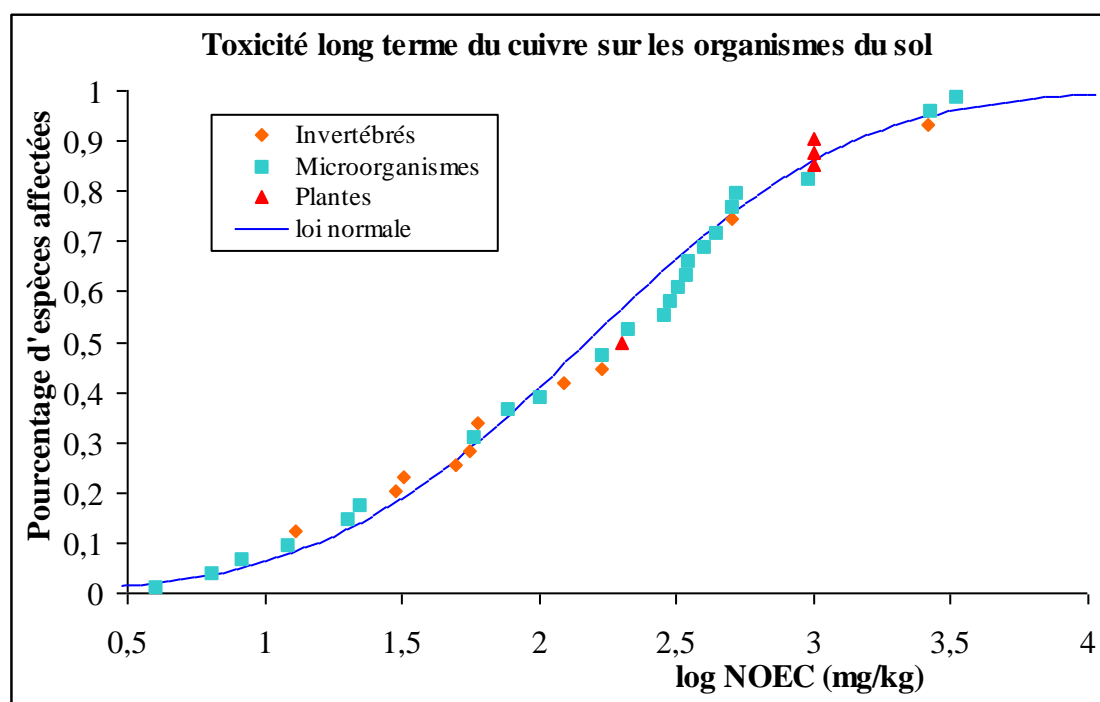
5.4.3 Compartiment sol

PNEC établie par l'INERIS :

Pour le sol, étant donné qu'un nombre important de NOEC long terme existe, la PNEC peut être évaluée par la méthode statistique. Les valeurs suivantes ont été calculées à l'aide des données terrestres présentées en gras ci-dessus :

$$HC5 = 8,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ (IC}_{90} \% = [3,3; 15,8]) \text{ (n=37)}$$

CUIVRE ET SES COMPOSÉS



Compte tenu du nombre important de données disponibles, de l'incertitude relativement faible sur l'estimation de la HC5 mais du manque de données vis à vis des plantes, nous suggérons d'utiliser un facteur d'extrapolation de 3 pour dériver la PNEC.

D'où :

$$PNEC_{SOL} = 2,7 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ poids sec} = 2,4 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ poids humide}$$

Tableau 13 : PNEC établie par l'INERIS pour le compartiment sol

Substances chimiques (n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Cuivre	SSD	3	2,7	mg.kg ⁻¹ poids sec	INERIS, 2005
			2,4	mg.kg ⁻¹ poids humide	

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

5.4.4 Empoisonnement secondaire (prédateurs)

PNEC établie par l'INERIS :

La PNEC prédateur pour le cuivre peut être Calculée à partir de la NOEC obtenue chez le rat à laquelle un facteur d'extrapolation de 30 est appliqué soit :

$$PNEC_{\text{PREDATEUR}} = 5,7 \text{ mg Cu/ kg de nourriture}$$

Tableau 14 : PNEC retenue par l'INERIS pour lors d'empoisonnement secondaire

Substances chimiques (n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Cuivre	Rat	30	5,7	mg Cu/ kg de nourriture	INERIS, 2005

6. MÉTHODES DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

Le tableau ci-dessous récapitule les principales normes pour le dosage du cuivre.

Tableau 15 : Synthèse des différentes méthodes

Milieu	Référence	Année	Titre ou descriptif de la méthode
AIR			
	NF ISO 30011	2010	Air des lieux de travail - Détermination des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air par spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif
	US EPA Method 200.7	1994	Détermination des métaux et oligoélément dans l'eau et les déchets par spectrométrie d'émission atomique avec plasma induit par haute fréquence
	US EPA Method 200.8	1994	Détermination des métaux et oligoélément dans l'eau et les déchets par spectrométrie de masse avec plasma induit par haute fréquence

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Milieu	Référence	Année	Titre ou descriptif de la méthode
EAU			
	FD T90-112	1998	Qualité de l'eau - Dosage de huit éléments métalliques (Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ag, Pb) par spectrométrie d'absorption atomique dans la flamme
	NF EN ISO 11885	2009	Qualité de l'eau - Dosage d'éléments choisis par spectroscopie d'émission optique avec plasma induit par haute fréquence (ICP-OES)
	NF EN ISO 17294-2	2016	Qualité de l'eau – Application de la spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS) – Partie 2 : Dosage des éléments sélectionnés y compris les isotopes d'uranium
SOL - BOUE - DÉCHETS			
	NF X31-120	2003	Qualité des sols - Détermination du cuivre, du fer, du manganèse et du zinc - Extraction par l'acétate d'ammonium en présence d'EDTA
	NF X31-147	1996	Qualité des sols - Sols, sédiments - Mise en solution totale par attaque acide
	ISO 11047 :1998	1998	Qualité du sol - Dosage du cadmium, chrome, cobalt, cuivre, plomb, manganèse, nickel et zinc dans les extraits de sol à l'eau régale - Méthodes par spectrométrie d'absorption atomique avec flamme et atomisation électrothermique.
	XP CEN/TS 16188	2012	Boues, biodéchets traités et sols - Détermination des éléments solubles dans l'eau régale et l'acide nitrique - Spectrométrie d'absorption atomique dans la flamme (SAA)
	NF EN 16170	2016	Boues, bio-déchets traités et sols - Détermination des éléments en traces par spectrométrie d'émission optique avec plasma induit par haute fréquence (ICP-OES)

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Milieu	Référence	Année	Titre ou descriptif de la méthode
	XP CEN/TS 16170	2012	Boues, bio-déchets et sols - Détermination des éléments en traces par spectrométrie d'émission optique avec plasma induit par haute fréquence (ICP-OES)
	NF EN 13346	2000	Caractérisation des boues - Détermination des éléments traces et du phosphore - Méthodes d'extraction à l'eau régale
	XP CEN/TS 16171	2013	Boues, bio-déchets traités et sols - Détermination des éléments en traces par spectrométrie de masse avec plasma induit par haute fréquence (ICP-MS)
	US EPA Method 200.7	1994	Détermination des métaux et oligoélément dans l'eau et les déchets par spectrométrie d'émission atomique avec plasma induit par haute fréquence
	US EPA Method 200.8	1994	Détermination des métaux et oligoélément dans l'eau et les déchets par spectrométrie de masse avec plasma induit par haute fréquence

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

7. BIBLIOGRAPHIE

- Aburto E.M., Cribb A.E., Fuentealba I.C., Ikede B.O., Kibenge F. and Markham F. (2001) - Morphological and biochemical assessment of the liver response to excess dietary copper in Fischer 344 rats. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **65**, 2, 97.
- Adriano D.C. (1986) - Trace elements in the terrestrial environment. New York (USA), Springer-Verlag.
- Agarwal K., Sharma A. and Talukder G. (1990) - Clastogenic effects of copper sulphate on the bone marrow chromosomes of mice *in vivo*. *Mutat Res*, **243**, 1, 1-6.
- Araya M., McGoldrick M.C., Klevay L.M., Strain J., Robson P., Nielsen F., Olivares M., Pizarro F., Johnson L. and Poirier K.A. (2001) - Determination of an acute no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for copper in water. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **34**, 2, 137-145.
- Araya M., Olivares M., Pizarro F., González M., Speisky H. and Uauy R. (2003) - Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. *The American journal of clinical nutrition*, **77**, 3, 646-650.
- Araya M., Olivares M., Pizarro F., Llanos A., Figueroa G. and Uauy R. (2004) - Community-based randomized double-blind study of gastrointestinal effects and copper exposure in drinking water. *Environmental health perspectives*, **112**, 10, 1068-1073.
- Araya M., Kelleher S.L., Arredondo M.A., Sierralta W., Vial M.T., Uauy R. and Lönnnerdal B. (2005) - Effects of chronic copper exposure during early life in rhesus monkeys. *The American journal of clinical nutrition*, **81**, 5, 1065-1071.
- Araya M., Núñez H., Pavez L., Arredondo M., Méndez M., Cisternas F., Pizarro F., Sierralta W., Uauy R. and González M. (2012) - Administration of high doses of copper to capuchin monkeys does not cause liver damage but induces transcriptional activation of hepatic proliferative responses. *The Journal of nutrition*, **142**, 2, 233-237.
- Arthur J.W. and Leonard E.N. (1970) - Effects of copper on *Gammarus pseudolimnaeus*, *Physa integra* and *Campeloma decisum* in soft water. *J Fish Res Board Can*, **27**, 1277-1283.
- Aschengrau A., Zierler S. and Cohen A. (1989) - Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch Environ Health*, **44**, 5, 283-290.
- Askergren A. and Mellgren M. (1975) - Changes in the nasal mucosa after exposure to copper salt dust. A preliminary report. *Scand J Work Environ Health*, **1**, 1, 45-49.
- ATSDR (2004) - Toxicological Profiles for copper. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=206&tid=37>.
- Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J. (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM, Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu. Report 711 701 025.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

- Baize D.** (2000) - Teneurs en métaux lourds dans les sols: résultats généraux du programme ASPITET. *Le Courrier de l'environnement de l'Inra*, 39, 39-54.
- Baker D.E. and Senft J.P.** (1995) - Copper. London (UK), vol chapter 8, pp. 224-243.
- Ballantyne M.** (1994) - Study to determine the ability of copper II sulphate pentahydrate to induce mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium*, Hazleton Europe.
- Barceloux D.G.** (1999) - Copper. *J Toxicol Clin Toxicol*, 37, 2, 217-230.
- Batsura Y.D.** (1969) - Electron-microscopic investigation of penetration of copper oxide aerosol from the lungs into the blood and internal organs. *Bull Exp Biol Med*, 68, 1175-1178.
- Belanger S.E., Rupe K.L., Lowe R.L., Johnson D. and Pan Y.** (1996) - A Flow-Through Laboratory Microcosm Suitable For Assessing Effects of Surfactants on Natural Periphyton. *Environ Toxicol Water Qual*, 11, 1, 65-76.
- Benoit D.A.** (1976) - Toxic effects of hexavalent chromium on brook trout (*Salvelinus fontinalis*) and rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Water Res*, 10, 497-500.
- Bertinato J., Sherrard L. and Plouffe L.J.** (2010) - Decreased erythrocyte CCS content is a biomarker of copper overload in rats. *International journal of molecular sciences*, 11, 7, 2624-2635.
- Betzer F.B. and Yevich P.P.** (1975) - Copper toxicity in *Busycon canaliculatum*. *L Biol Bull*, 148, 16-25.
- Bhunya S.P. and Pati P.C.** (1987) - Genotoxicity of an inorganic pesticide, copper sulphate in mouse in vivo test system. *Cytologia*, 52, 4, 801-808.
- Biesinger K.E. and Christensen G.M.** (1972) - Effects of various metals on the survival, growth, reproduction, and metabolism of *Daphnia magna*. *J Fish Res Board Can*, 29, 1691-1700.
- Biotox** (2017) - Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques - Cuivre et composés. INRS. http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_26.
- BKH** (1995) - Update toxiciteitsgegevens voor vier stoffen in het kader van MILBOWA. Versie maart 1995.
- Bryan G.W. and Hummerstone L.G.** (1971) - Adaptation of the polychaete *Nereis diversicolor* to estuarine sediments containing high concentrations of heavy metals, I. General observations and adaptation to copper. *J Mar Biol Assoc U K*, 51, 845-863.
- Buchter B., Davidoff B., Amacher M.C., Hinz C., Iskandar I.K. and Selim H.M.** (1989) - Correlation of Freundlich Kd and n retention parameters with soils and elements. *Soil Science*, 148, 5, 370-379.
- Bügel S., Harper A., Rock E., O'Connor J.M., Bonham M.P. and Strain J.** (2005) - Effect of copper supplementation on indices of copper status and certain CVD risk markers in young healthy women. *British Journal of Nutrition*, 94, 2, 231-236.
- Burki H.R. and Okita G.T.** (1969) - Effect of oral copper sulfate on 7,12-dimethylbenz(alpha)anthracene carcinogenesis in mice. *Br J Cancer*, 23, 3, 591-596.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

- Cairns M.A., Nebeker A.V., Gakstatter J.H. and Griffis W.L. (1984) - Toxicity of copper-spiked sediments to freshwater invertebrates. *Environ Toxicol Chem*, **3**, 435-445.
- Calabrese A., Macinnes J.R., Nelson D.A. and Miller J.E. (1977) - Survival and growth of bivalvae under heavy-metal stress. *Mar Biol*, **41**, 179-184.
- Calabrese E.J. and Moore G.S. (1979) - Can elevated levels of copper in drinking water precipitate acute hemolysis in G-6-PD deficient individuals? *Med Hypotheses*, **5**, 4, 493-498.
- Carlson A.R., Nelson H. and Hammermeister D. (1986) - Development and validation of site-specific water quality criteria for copper. *Environ Toxicol Chem*, **5**, 997-1012.
- Carlton W.W. and Price P.S. (1973) - Dietary copper and the induction of neoplasms in the rat by acetylaminofluorene and dimethylnitrosamine. *Food Cosmet Toxicol*, **11**, 5, 827-840.
- Cavallo F., Gerber M., Marubini E., Richardson S., Barbieri A., Costa A., DeCarli A. and Pujol H. (1991) - Zinc and copper in breast cancer. A joint study in northern Italy and southern France. *Cancer*, **67**, 3, 738-745.
- Cesbron A., Sausseureau E., Mahieu L., Couland I., Guerbet M. and Gouille J.-P. (2013) - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *Journal of analytical toxicology*, **37**, 7, 401-405.
- Chen L.C., Peoples S.M. and Amdur M.O. (1991) - Pulmonary effects of sulfur oxides on the surface of copper oxide aerosol. *Am Ind Hyg Assoc J*, **52**, 5, 187-191.
- Chuttani H.K., Gupta P.S. and Gulati S. (1965) - Acute copper sulphate poisoning. *Am J Med*, **39**, 849-854.
- Coates R.J., Weiss N.S., Daling J.R., Rettmer R.L. and Warnick G.R. (1989) - Cancer risk in relation to serum copper levels. *Cancer Res*, **49**, 15, 4353-4356.
- Collins M. and Klevay L. (2011) - Copper. *American Society*.
- Dabek J.T., Hyvonen_Dabek M., Harkonen M. and Adlercreutz H. (1992) - Evidence for increased non-ceruloplasmin copper in early-stage human breast cancer serum. *Nutr Cancer*, **17**, 2, 195-201.
- Dagli C.E., Tanrikulu A.C., Koksal N., Abakay A., Gelen M.E., Demirpolat G., Yuksel M., Atilla N. and Tolun F.I. (2010) - Interstitial lung disease in coppersmiths in high serum copper levels. *Biological trace element research*, **137**, 1, 63-68.
- Dameron C. and Howe P.D. (1998) - Copper. Environmental Health criteria n°200, World Health Organization. Geneva.
- Dave G. and Xiu R.Q. (1991) - Toxicity of mercury, copper, nickel, lead, and cobalt to embryos and larvae of zebrafish, *Brachydanio rerio*. *Arch Environ Contam Toxicol*, **21**, 1, 126-134.
- de Romana D.L., Olivares M., Uauy R. and Araya M. (2011) - Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **25**, 1, 3-13.
- Denizeau F. and Marion M. (1989) - Genotoxic effects of heavy metals in rat hepatocytes. *Cell biology and toxicology*, **5**, 1, 15-25.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Denneman C.A.J. and Van Gestel C.A.M. (1990) - Bodemverontreiniging en bodemecosystemen : voorstel voor C-(toetsings) waarden op basis van ecotoxicologische risico's. Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieuhygiene. Bilthoven. 725201001. In

Dillon D. and Riach G.C. (1994a) - Technical Bordeaux Mixture testing for mutagenic activity with *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 and TA 100. Inveresk Research International, Tranent, UK.

Dillon D. and Riach G.C. (1994b) - Technical copper oxychloride testing for mutagenic activity with *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 and TA 100. Inveresk Research International, Tranent, UK.

Doelman P. and Haanstra L. (1986) - Short- and long-term effects of heavy metals on urease activity in soils. *Biol Fert Soils*, **2**, 213-218.

Doelman P. and Haanstra L. (1989) - Short- and long term effects of heavy metals on phosphatase activity in soil: an ecological dose-response model approach. *Biol Fertil Soils*, **8**, 235-241.

EC (2019) - Technical Guidance for implementing bioavailability-based Environmental Quality Standards (EQS) for metals. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC).

ECHA (2008) - Voluntary risk assessment reports - Copper and Copper Compounds. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/fr/copper-voluntary-risk-assessment-reports>

ECHA (2013a) - CLH report - Proposal for Harmonised Classification and Labelling - Substance Name: Copper (I) oxide or dicopper oxide or cuprous oxide. Dossier submitter: ANSES. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/documents/10162/1d615faa-2a19-44a3-a58d-8b717512fd83>

ECHA (2013b) - CLH report - Proposal for Harmonised Classification and Labelling - Substance Name: Copper (II) Hydroxide or Copper Hydroxide or Copper Dihydroxide or Cupric Hydroxide. Dossier submitter: ANSES. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c14572c9-08bb-44ee-b807-c2d480ced8a4>

ECHA (2013c) - CLH report - Proposal for Harmonised Classification and Labelling - Substance Name: Copper (II) oxide or cupric oxide or copper oxide. Dossier submitter: ANSES. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/documents/10162/64402c74-1625-47e8-9cf9-553e12b07f7b>

ECHA (2013d) - CLH report - Proposal for Harmonised Classification and Labelling - Substance Name: Copper Oxychloride. Dossier submitter: ANSES. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/documents/10162/047d5db3-860f-b3d0-c90d-5c5e9683a503>

ECHA (2013e) - CLH report - Proposal for Harmonised Classification and Labelling - Substance Name: Copper sulphate pentahydrate. Dossier submitter: ANSES. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/documents/10162/5b8705d9-bd29-48ee-8213-6db11f6db52b>

ECHA (2017) - CLH report - Proposal for Harmonised Classification and Labelling - Substance Name: Copper, granulated. Dossier submitter: ANSES. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/documents/10162/047d5db3-860f-b3d0-c90d-5c5e9683a503>

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

EFSA (2015) - Scientific Opinion on Dietary Reference Values for copper. European Food Safety Authority. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4253>.

EFSA (2018) - Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance copper compounds copper(I), copper(II) variants namely copper hydroxide, copper oxychloride, tribasic copper sulfate, copper(I) oxide, Bordeaux mixture. European Food Safety Authority. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2018.5152>.

Ellingsen D.G., Horn N. and Aaseth J. (2007) - Chapter 26 - essential metals: Assessing risks from deficiency and toxicity. Dans : Handbook on the toxicology of metals. Nordberg, G.F., Fowler, B.A., Nordberg, M. et Friberg, L.T. (éds). 3e édition. Academy Press, San Diego, pp. 163-176.

Finelli V.N., Boscolo P. and Salimei E. (1981) Anemia in men occupationally exposed to low levels of copper. Heavy metals in the environment. In: *Heavy Met Environ Int Conf 4th*, Eds, 475-478.

Gabuchyan V.V. (1987) - Impairment mechanism of the reproductive function in cuprum chloride-exposed white male rats. *Gig Tr Prof Zabol*, 31, 9, 28-31.

Gaetke L.M., Chow-Johnson H.S. and Chow C.K. (2014) - Copper: toxicological relevance and mechanisms. *Archives of toxicology*, 88, 11, 1929-1938.

Gis Sol (2011) - L'état des sols de France. Groupement d'intérêt scientifique sur les sols. <https://www.gissol.fr/donnees/cartes/les-teneurs-en-benzoapyrene-des-horizons-de-surface-0-30-cm-des-sols-du-nord-de-la-france-2295>.

Gitlin J.D. (2014) - Copper homeostasis: Specialized functions of the late secretory pathway. *Developmental cell*, 29, 6, 631-632.

Gleason R.P. (1968) - Exposure to copper dust. *Am Ind Hyg Assoc J*, 29, 461-462.

Graham E.R. (1973) - Selective distribution and labile pools of micronutrients elements as factors affecting plant uptake. *Soil Sci Soc Am Proc*, 37, 70-74.

Guide de la chimie (2002) - Nomenclature des produits chimiques. Paris, CHIMEDIT, pp. 296, 323, 508, 635, 742.

Haanstra L. and Doelman P. (1991) - An ecological dose-response model approach to short- and long-term effects of heavy metals on arylsulphatase activity in soils. *Biol Fertil Soils*, 11, 18-23.

Hackel H., Miller K., Elsner P. and Burg G. (1991) - Unusual combined sensitization to palladium and other metals. *Contact Dermatitis*, 24, 2, 131-132.

Hao Y., Pang Y., Yan H., Zhang Y., Liu J., Jin L., Yan L., Chen D., Hu L. and Liu Q. (2019) - Association of maternal serum copper during early pregnancy with the risk of spontaneous preterm birth: A nested case-control study in China. *Environment international*, 122, 237-243.

Hardman B., Manuelpillai U., Wallace E.M., Van De Waasenburg S., Cater M., Mercer J.F.B. and Ackland M.L. (2004) - Expression and localization of Menkes and Wilson copper transporting ATPases in human placenta. *Placenta*, 25, 6, 512-517.

Hardman B., Manuelpillai U., Wallace E.M., Monty J.F., Kramer D.R., Kuo Y.M., Mercer J.F.B. and Ackland M.L. (2006) - Expression, localisation and hormone regulation of the human copper transporter hCTR1 in placenta and choriocarcinoma Jeg-3 cells. *Placenta*, 27, 9-10, 968-977.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

- Harris E.D. (1991) - Copper transport: an overview. *Proc Soc Exp Biol Med*, **196**, 2, 130-140.
- Harrisson J.W.E., Levin S.E. and Trabin B. (1954) - The safety and fate of potassium sodium copper chlorophyllin and others copper compounds. *J Am Pharm Assoc*, **43**, 722-737.
- Haywood S. (1980) - The effect of excess dietary copper on the liver and kidney of the male rat. *J Comp Pathol*, **90**, 2, 217-232.
- Haywood S. (1985) - Copper toxicosis and tolerance in the rat. I-Changes in copper content of the liver and kidney. *J Pathol*, **145**, 2, 149-158.
- Haywood S. and Loughran M. (1985) - Copper toxicosis and tolerance in the rat. II. Tolerance-a liver protective adaptation. *Liver*, **5**, 5, 267-275.
- Hebert C.D., Elwell M.R., Travlos G.S., Fitz C.J. and Bucher J.R. (1993) - Subchronic toxicity of cupric sulfate administered in drinking water and feed to rats and mice. *Fundam Appl Toxicol*, **21**, 4, 461-475.
- Holland M.K. and White I.G. (1988) - Heavy metals and human spermatozoa III. the toxicity of copper ions for spermatozoa. *Contraception*, **38**, 6, 685-696.
- Hopper S.H. and Adams H.S. (1958) - Copper poisoning from vending machines. *Public Health Rep*, **73**, 910-914.
- Horne A.J. and Goldman C.R. (1974) - Suppression of nitrogen fixation by blue-green algae in a eutrophic lake with trace additions of copper. *Science*, **183**, 409-411.
- Howell J. (1958) - The effect of copper acetate on p-dimethylaminoazobenzene carcinogenesis in the rat. *British journal of cancer*, **12**, 4, 594.
- HSDB (2002a) - Copper (I) oxide. Hazardous Substances Data Banks National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/1549>.
- HSDB (2002b) - Copper (II) acetate. Hazardous Substances Data Banks National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/915>.
- HSDB (2002c) - Copper (II) chloride. Hazardous Substances Data Banks National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/259>.
- HSDB (2002d) - Copper (II) hydroxide. Hazardous Substances Data Banks National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/262>.
- HSDB (2002e) - Copper (II) oxide. Hazardous Substances Data Banks National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.
- HSDB (2002f) - Copper (II) sulfate. Hazardous Substances Data Banks National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/916>.
- HSDB (2003) - Copper, elemental. Hazardous Substances Data Banks National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/1622>.
- Ingersoll C.G. and Winner R.W. (1982) - Effect on *Daphnia pulex* (De Geer) of daily pulse exposures to copper or cadmium. *Environ Toxicol Chem*, **1**, 321-327.
- Ingersoll C.G., Haverland P.S., Brunson E.L., Canfield T.J., Dwyer F.J., Henke C.E., Kemble N.E., Mount D.R. and Fox R.G. (1996) - Calculation and Evaluation of Sediment Effect

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Concentrations For the Amphipod *Hyaella azteca* and the Midge *Chironomus riparius*. *J Great Lakes Res*, **22**, 3, 602-623.

INRS (2013) - Fiche n°294 - Cuivre et composés Institut National de la Recherche et de Sécurité. http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_294.

INRS (2020) - Liste des VLEP françaises. Valeurs limites d'exposition professionnelle établies pour les substances chimiques Institut National de la Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil65>.

Jenner H.A. and Janssen-Mommen J.P.M. (1993) - Duckweed *Lemna minor* as a Tool for Testing Toxicity of Coal Residues and Polluted Sediments. *Arch Environ Contam Toxicol*, **25**, 1, 3-11.

JOCE (2011) - RÈGLEMENT (UE) N o 1169/2011 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) n° 1924/2006 et (CE) n° 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) n° 608/2004 de la Commission. Official Journal of the European Communities. Brussels, Belgium, European Union Law.

Johansson A., Camner P., Jarstrand C. and Wiernik A. (1983) - Rabbit alveolar macrophages after inhalation of soluble cadmium, cobalt, and copper: a comparison with the effects of soluble nickel. *Environ Res*, **31**, 2, 340-354.

Johansson A., Curstedt T., Robertson B. and Camner P. (1984) - Lung morphology and phospholipids after experimental inhalation of soluble cadmium, copper, and cobalt. *Environ Res*, **34**, 2, 295-309.

Juste C., Chassin P. and Gomez A. (1995) - Les micro-polluants métalliques dans les boues résiduaires des stations d'épuration urbaines, ADEME-INRA, p 208pp.

Kabata-Pendias A. and Pendias H. (1992) - Trace elements in soils and plants. London (UK), CRC Press. 2nd edition.

Karbe L. (1972) - Marine hydroids as test organisms for assessing the toxicity of water pollutants. The effect of heavy metal on colonies of *Eirene viridula*. *Mar Biol*, **12**, 316-328.

Kasama T. and Tanaka H. (1988) - Effects of copper administration on fetal and neonatal mice. *J Nutr Sci Vitaminol*, **34**, 6, 595-605.

Klimisch H.-J., Andreae M. and Tillmann U. (1997) - A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulatory toxicology and pharmacology*, **25**, 1, 1-5.

Kline R.D., Hays V.W. and Cromwell G.L. (1971) - Effects of copper, molybdenum and sulfate on performance, hematology and copper stores of pigs and lambs. *J Anim Sci*, **33**, 4, 771-779.

Kok F.J., Van Duijn C.M., Hofman A., Van der Voet G.B., De Wolff F.A., Paays C.H. and Valkenburg H.A. (1988) - Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol*, **128**, 2, 352-359.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

- Kumar V., Kalita J., Misra U. and Bora H. (2015) - A study of dose response and organ susceptibility of copper toxicity in a rat model. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **29**, 269-274.
- Lecyk M. (1980) - Toxicity of cupric sulfate in mice embryonic development. *Zool Pol*, **28**, 101-105.
- Lenartowicz M., Kennedy C., Hayes H. and McArdle H.J. (2015) - Transcriptional regulation of copper metabolism genes in the liver of fetal and neonatal control and iron-deficient rats. *Biomaterials*, **28**, 1, 51-59.
- Lide D.R. (2002) - Handbook of chemistry and physics. New York, CRC Press.
- Linder M.C. and Hazegh-Azam M. (1996) - Copper biochemistry and molecular biology. *The American journal of clinical nutrition*, **63**, 5, 797S-811S.
- Liu C. and Medeiros D.M. (1986) - Excess diet copper increases systolic blood pressure in rats. *Biol Trace Element Res*, **9**, 15-24.
- Llewellyn G.C., Floyd E.A., Hoke G.D., Weekley L.B. and Kimbrough T.D. (1985) - Influence of dietary aflatoxin, zinc, and copper on bone size, organ weight, and body weight in hamsters and rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, **35**, 2, 149-156.
- Maas W.J.M. (2012) - In vitro dermal absorption of copper (Cu) from 8 formulations through human skin. Zeist, the Netherlands, TNO.
- Maas W.J.M. (2015) - In vitro percutaneous absorption of copper, formulated as Copper hydroxide 50 WP or Copper oxychloride SC, through human and rat skin. Zeist, the Netherlands, TNO.
- Mahabir S., Forman M.R., Dong Y.Q., Park Y., Hollenbeck A. and Schatzkin A. (2010) - Mineral intake and lung cancer risk in the NIH-American Association of Retired Persons Diet and Health study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, **19**, 8, 1976-1983.
- Massie H.R. and Aiello V.R. (1984) - Excessive intake of copper: Influence on longevity and cadmium accumulation in mice. *Mechanisms of ageing and development*, **26**, 2-3, 195-203.
- McArdle H.J. (1995) - The metabolism of copper during pregnancy - a review. *Food Chem*, **54**, 79-84.
- McKim J.M. and Benoit D.A. (1971) - Effects of long-term exposures to copper on survival, growth and reproduction of brook trout (*Salvelinus fontinalis*). *J Fish Res Board Can*, **28**, 655-662.
- McKim J.M., Eaton J.G. and Holcombe G.W. (1978) - Metal toxicity to embryos and larvae of eight species of freshwater fish - II. Copper. *Bull Environ Contam Toxicol*, **19**, 608-616.
- Meller M., Egeler P., Römbke J., Schallnass H., Nagel R. and Streit B. (1998) - Short-term toxicity of lindane, hexachlorobenzene, and copper sulfate to tubificid sludgeworms (*Oligochaete*) in artificial media. *Ecotoxicol Environ Saf*, **39**, 10-20.
- Merck (1996) - The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Merck and co., Inc. 12th, pp. 426-444-448.
- Mount D.I. (1968) - Chronic toxicity of copper to fathead minnows (*Pimephales promelas rafinesque*). *Water Res*, **2**, 215-223.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

- Mount D.I. and Stephan C.E. (1969) - Chronic toxicity of copper to the fathead minnow (*Pimephales promelas*) in soft water. *J Fish Res Board Can*, **26**, 2449-2457.
- Muller_Hocker J., Meyer U., Wiebecke B., Hubner G., Eife R., Kellner M. and Schramel P. (1988) - Copper storage disease of the liver and chronic dietary copper intoxication in two further German infants mimicking Indian childhood cirrhosis. *Pathol Res Pract*, **183**, 1, 39-45.
- Muramoto S. (1982) - Effects of complexans (DPTA, EDTA) on the toxicity of low concentrations of copper to fish. *J Environ Sci Health*, **A17**, 3, 313-319.
- Nebeker A.V., Cairns M.A. and Wise C.M. (1984) - Relative sensitivity of *Chironomus tentans* life stages to copper. *Environ Toxicol Chem*, **3**, 143-149.
- NIOSH (1993) - Registry of toxic effect of chemical substances. National Institute for Occupational Health. Cincinnati. Chem-bank.
- NIPHEP (1989) - Integrated criteria document copper. National Institute of Public Health and Environmental Protection. Bilthoven, Netherlands. Appendix. 758474 009. 91
- Nordlind K. and Liden S. (1992) - Patch test reactions to metal salts in patients with oral mucosal lesions associated with amalgam restorations. *Contact Dermatitis*, **27**, 3, 157-160.
- NRC (2000) - Copper in drinking water. National Research Council. National Academy Press. Washington, DC.
- O'Donohue J.W., Reid M.A., Varghese A., Portmann B. and Williams R. (1993) - Case report : Micronodular cirrhosis and acute liver failure due to chronic self-intoxication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **5**, 561-562.
- OEHHA (2008) - Technical Supporting Document for Noncancer RELs, Appendix D2, Office of Environmental Health Hazard Assessment.
- Olivares M., Araya M., Pizarro F. and Uauy R. (2001) - Nausea threshold in apparently healthy individuals who drink fluids containing graded concentrations of copper. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **33**, 3, 271-275.
- OMS (1996) - Trace elements in human nutrition and health. World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37931/2/9241561734_eng.pdf?ua=1.
- OMS (2004) - Copper in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/copper.pdf
- OMS (2017) - Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st addendum. https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/gdwq4-with-add1-chapters/en/.
- OMS IPCS (1998) - Environmental Health Criteria n°200: copper. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc200.htm>.
- Overvad K., Wang D.Y., Olsen J., Allen D.S., Thorling E.B., Bulbrook R.D. and Hayward J.L. (1993) - Copper in human mammary carcinogenesis: a case-cohort study. *Am J Epidemiol*, **137**, 4, 409-414.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

- Palmer F.B., Butler C.A., Timperley M.H. and Evans C.W. (1998) - Toxicity to embryo an adult zebrafish of copper complexes with two malonic acids as models for dissolved organic matter. *Environ Toxicol Chem*, **17**, 8, 1538-1545.
- Pimentel J.C. and Menezes A.P. (1975) - Liver granulomas containing copper in vineyard sprayer's lung. A new etiology of hepatic granulomatosis. *Am Rev Respir Dis*, **111**, 2, 189-195.
- Pizarro F., Olivares M., Uauy R., Contreras P., Rebelo A. and Gidi V. (1999a) - Acute gastrointestinal effects of graded levels of copper in drinking water. *Environ Health Perspect*, **107**, 2, 117-121.
- Pizarro F., Olivares M., Gidi V. and Araya M. (1999b) - The gastrointestinal tract and acute effects of copper in drinking water and beverages. *Reviews on environmental health*, **14**, 4, 231-238.
- Pizarro F., Olivares M., Araya M., Gidi V. and Uauy R. (2001) - Gastrointestinal effects associated with soluble and insoluble copper in drinking water. *Environmental Health Perspectives*, **109**, 9, 949-952.
- Pocino M., Malave I. and Baute L. (1990) - Zinc administration restores the impaired immune response observed in mice receiving excess copper by oral route. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, **12**, 4, 697-713.
- Pocino M., Baute L. and Malave I. (1991) - Influence of the oral administration of excess copper on the immune response. *Fundam Appl Toxicol*, **16**, 2, 249-256.
- Prager J.C. (1995) - Environmental contaminant Reference Databook, Van Nostrand Reinhold, vol 1, pp. 510, 511, 515, 516, 519, 520.
- Prasad M.P., Krishna T.P., Pasricha S., Krishnaswamy K. and Quereshi M.A. (1992) - Eosophageal cancer and diet--a case-control study. *Nutr Cancer*, **18**, 1, 85-93.
- Pratt W.B., Omdahl J.L. and Sorenson J.R. (1985) - Lack of effects of copper gluconate supplementation. *The American journal of clinical nutrition*, **42**, 4, 681-682.
- RAR (2016) - Draft Renewal Assessment Report - Copper Compounds - Volumes 1, 2 et 3. European Commission.
- Redpath K.J. and Davenport J. (1988) - The effect of copper, zinc and cadmium on the pumping rate of *Mytilus edulis* L. *Aquat Toxicol*, **13**, 217-226.
- Reish D.J. and Carr R.S. (1978) - The effect of heavy metals on the survival, reproduction, development, and life cycles for two species of polychaetous annelids. *Mar Pollut Bull*, **9**, 1, 24-27.
- RIVM (1999) - Environmental Risk Limits in the Netherlands. National institute of Public Health and the Environment. Bilthoven, Netherlands. 601640 001.
- RIVM (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. National institute of Public Health and the Environment. N°711701 025. 62-65
- Saby N., Villanneau E., Toutain B. and Arrouays D. (2018a) - (2018a) - Seuils de détection d'anomalies pour 8 éléments traces métalliques (RMQS). Jeu de données téléchargeables : <https://doi.org/10.15454/UEZXY>, Portail Data INRAE, V1.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

Saby N., Marchant B.P., Arrouays D. and C. J. (2018b) - Spatial predictions of total and exchangeable trace elements content in France. Carte téléchargeable depuis : <https://doi.org/10.15454/VN9F6H>, Portail Data INRAE, V3.

Sakhaee E., Emadi L., Abshenas J., Kheirandish R., Azari O. and Amiri E. (2012) - Evaluation of epididymal sperm quality following experimentally induced copper poisoning in male rats. *Andrologia*, **44**, 110-116.

Santé Canada (2010) - valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada et paramètres de substances chimiques sélectionnées, version 2.0. Gouvernement du Canada. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/environmental-workplace-health/reports-publications/water-quality/copper/cuivre-2019-fra.pdf>

Santé Canada (2019) - Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada - Document technique : Le cuivre. Gouvernement du Canada. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/environmental-workplace-health/reports-publications/water-quality/copper/cuivre-2019-fra.pdf>

Sauter S., Buxton K.S., Macek K.J. and Petrocelli S.R. (1976) - Effects of exposure to heavy metals on selected freshwater fish. US EPA, Aquatic Toxicology Lab. Wareham, Mass. l

Schafer E.W. and Bowles W.A. (1985) - Acute oral toxicity and repellency of 933 chemicals to house and deer mice. *Arch Environ Contam Toxicol*, **14**, 1, 111-129.

Scheinberg I.H. and Sternlieb I. (1994) - Is non-Indian childhood cirrhosis caused by excess dietary copper? *The Lancet*, **344**, 8928, 1002-1004.

Seifert B., Becker K., Hoffmann K., Krause C. and Schulz C. (2000a) - The German environmental survey 1990/1992 (GerES II): a representative population study. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, **10**, 2, 103.

Seifert B., Becker K., Helm D., Krause C., Schulz C. and Seiwert M. (2000b) - The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): reference concentrations of selected environmental pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, **10**, 6, 552.

Seim W.K., Curtis L.R. and Glenn S.W. (1984) - Growth and survival of developing steelhead trout (*Salmo gairdneri*) continuously or intermittently exposed to copper. *J Fish Aquat Sci*, **41**, 433-438.

Semple A.B., Parry W.H. and Phillips D.E. (1960) - Acute copper poisoning: An outbreak traced to contaminated water from a corroder geyser. *Lancet*, **2**, 700-701.

Senesse P., Méance S., Cottet V., Faivre J. and Boutron-Ruault M.-C. (2004) - High dietary iron and copper and risk of colorectal cancer: a case-control study in Burgundy, France. *Nutrition and cancer*, **49**, 1, 66-71.

Sideris E.G., Charalambous S.C., Tsolomyty A. and Katsaros N. (1988) - Mutagenesis, carcinogenesis and the metal elements--DNA interaction. *Prog Clin Biol Res*, **259**, 13-25.

Smyth H.F., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C., Striegel J.A. and Nycum J.S. (1969) - Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J*, **30**, 5, 470-476.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

- Solbe J.F. and Cooper V.A. (1976) - Studies on the toxicity of copper sulphate to stone loach *Noemacheilus barbatulus* (L.) in hard water. *Water Res*, **10**, 523-527.
- Spitalny K.C., Brondum J., Vogt R.L., Sargent H.E. and Kappel S. (1984) - Drinking-water-induced copper intoxication in a Vermont family. *Pediatrics*, **74**, 6, 1103-1106.
- Spurgeon D.J., Hopkin S.P. and Jones D.T. (1994) - Effects of Cadmium, Copper, Lead and Zinc On Growth, Reproduction and Survival of the Earthworm *Eisenia-Fetida* (Savigny) - Assessing the Environmental Impact of Point-Source Metal Contamination in Terrestrial Ecosystems. *Environ Pol*, **84**, 2, 123-130.
- Stebbing A.R.D. (1976) - The effect of low metal levels on a clonal hydroid. *J Mar Biol Assoc*, **56**, 977-994.
- Stebbing A.R.D. and Pomroy A.J. (1978) - A sublethal technique for assessing the effects of contaminants using *Hydra littoralis*. *Water Res*, **12**, 631-635.
- Strickland G.T., Beckner W.M. and Leu M.L. (1972) - Absorption of copper in homozygotes and heterozygotes for Wilson's disease and controls: isotope tracer studies with ⁶⁷ Cu and ⁶⁴ Cu. *Clin Sci*, **43**, 5, 617-625.
- Suciu I., Prodan L., Lazar V., Ilea E., Cocirla A., Olinici L., Paduraru A., Zagreanu O., Lengyel P., Gyorffi L. and Andru D. (1981) - Research on copper poisoning. *Med Lav*, **72**, 3, 190-197.
- Suttle N.F. and Mills C.F. (1966a) - Studies of the toxicity of copper to pigs. 1. Effects of oral supplements of zinc and iron salts on the development of copper toxicosis. *Br J Nutr*, **20**, 2, 135-148.
- Suttle N.F. and Mills C.F. (1966b) - Studies of the toxicity of copper to pigs. 2. Effect of protein source and other dietary components on the response to high and moderate intakes of copper. *Br J Nutr*, **20**, 2, 149-161.
- Takeda T., Yukioka T. and Shimazaki S. (2000) - Cupric sulfate intoxication with rhabdomyolysis, treated with chelating agents and blood purification. *Intern Med*, **39**, 3, 253-255.
- Thompson C.A., Habermann T.M., Wang A.H., Vierkant R.A., Folsom A.R., Ross J.A. and Cerhan J.R. (2010) - Antioxidant intake from fruits, vegetables and other sources and risk of non-Hodgkin's lymphoma: the Iowa Women's Health Study. *International Journal of Cancer*, **126**, 4, 992-1003.
- Tomlin C. (1994) - A world compendium - The pesticide manual, incorporating the agrochemicals handbook. *Crop Protection Publications*. London.
- Turnlund J.R., Jacob R.A., Keen C.L., Strain J.J., Kelley D.S., Domek J.M., Keyes W.R., Ensunsa J.L., Lykkesfeldt J. and Coulter J. (2004) - Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men. *The American journal of clinical nutrition*, **79**, 6, 1037-1044.
- Turnlund J.R., Keyes W.R., Kim S.K. and Domek J.M. (2005) - Long-term high copper intake: effects on copper absorption, retention, and homeostasis in men. *The American journal of clinical nutrition*, **81**, 4, 822-828.
- Ullmann (1986) - Cuivre, VCH. 5th, vol A7, pp. 471-520.

CUIVRE ET SES COMPOSÉS

US EPA (2009) - Reregistration Eligibility Decision (RED) for Coppers. United States Environmental Protection Agency.

https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/html/status_page_c.html

US EPA (IRIS) (1988) - Copper - Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure. U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0368_summary.pdf.

Van de Meent D., Aldenberg T., Canton J.H., Van Gestel C.A.M. and Slooff W. (1990) - Desire for levels. Background study for the policy document "Setting Environmental Quality Standards for Water and Soil". RIVM. Bilthoven. 670101002.

Van Den Berghe P.V. and Klomp L.W. (2009) - New developments in the regulation of intestinal copper absorption. *Nutrition reviews*, **67**, 11, 658-672.

Van Leeuwen C.J., Büchner J.L. and van Dijk H. (1988) - An intermittent-flow system for population toxicity studies demonstrated with *Daphnia* and copper. *Bull Environ Contam Toxicol*, **40**, 496-502.

Vermeire T.G., Van Apeldoorn M.E., De Fouw J.C. and Janssen P. (1991) - Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings) waarden. *RIVM Rapport 725201005*.

Walsh F.M., Crosson F.J., Bayley M., McReynolds J. and Pearson B.J. (1977) - Acute copper intoxication. Pathophysiology and therapy with a case report. *Am J Dis Child*, **131**, 2, 149-151.

Wepener V., van Vuren J.H.J. and du Preez H.H. (2000) - Application of the equilibrium partitioning method to derive copper and zinc quality criteria for water and sediment: A South African perspective. *Water SA*, **26**, 1, 97-104.

Whitman N. (1957) - Letter to TLV Committee from Industrial Health Engineering. *Bethlehem (PA): Bethlehem Steel Co. Cited In: Cal EPA*.

Widdowson E. and Dickerson J. (1964) - Chemical composition of the body. Mineral Metabolism. edited by Comar CL, Bronner F, Academic Press, New York.

Winner R.W. and Farrel M.P. (1976) - Acute and chronic toxicity of copper to four species of *Daphnia*. *J Fish Res Board Can*, **33**, 1685-1691.

Wöhrl S., Hemmer W., Focke M., Götz M. and Jarisch R. (2001) - Copper allergy revisited. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **45**, 6, 863-870.

Wong P.K. (1988) - Mutagenicity of heavy metals. *Bull Environ Contam Toxicol*, **40**, 4, 597-603.

Xiarong W., Mei J., Hao S. and Ouyong X. (1997) - Effects of Chelation on the Bioconcentration of Cadmium and Copper by Carp (*Cyprinus carpio* L.). *Bull Environ Contam Toxicol*, **59**, 1, 120-124.

Young J.S., Gurtisen J.M., Apts C.W. and Crecelius E.A. (1979) - The relationship between the copper complexing capacity of seawater and copper toxicity in shrimp zoeae. *Mar Env Res*, **2**, 265-273.

Zietz B.P., Dieter H.H., Lakomek M., Schneider H., Keßler-Gaedtke B. and Dunkelberg H. (2003) - Epidemiological investigation on chronic copper toxicity to children exposed via the public drinking water supply. *Science of the Total Environment*, **302**, 1-3, 127-144.