

Marcy-L'Étoile, Vandoeuvre-lès-Nancy,  
Valence, Illkirch-Graffenstaden,  
le 30 octobre 2006

N° du Parquet : . 02/3384 .  
N° Instruction : . 2/02/15 .  
*PROCÉDURE CRIMINELLE*

## **RAPPORT D'EXPERTISE COLLÉGIALE CONCERNANT L'INFORMATION SUIVIE CONTRE X**

### **« QUALIFICATIONS :**

**Tentative d'empoisonnement ;**

**Fait prévu et réprimé par les articles 221-5, 221-8, 221-9, 121-4 et 121-5 du Code Pénal ;**

- **M. WEISS Marc**  
demeurant 10 route de Bourbach le Haut 68290 BOURBACH LE HAUT
- **M. DIETRICH Jean-Paul**  
demeurant 8, rue du Moulin 68520 SCHWEIGHOUSE THANN
- **M. NUSSBAUM François**  
demeurant 2, rue des Montagnards 68290 BOURBACH LE HAUT
- **M. AZELVANDRE Pierre**  
demeurant 7, Chemin de la Hardt, 68040 INGERSHEIM
- **M. WUNENBURGER Hubert**  
demeurant Tour de l'Europe 3, Bd de l'Europe 68100 MULHOUSE  
ayant pour avocat : **Me Georges WETTERER**
- **M. SCHELCHER Robert**  
demeurant 7 rue des Vignes 68240 KIENZHEIM
- **M. SCHAPPLER Jean-Marie**  
demeurant 20 rue Principale 68600 WECKOLSHEIM  
ayant pour avocat : **Me Georges WETTERER**
- **M. HARTMANN Marc**  
demeurant 3 rue du Gascheny [*Gaschney*] 68490 HORBOURG WIHR  
ayant pour avocat : **Me Bernard WEMAERE**
- **M. SCHNEBELEN Michel**  
demeurant 6 rue de l'Eglise 68700 ASPACH LE HAUT  
ayant pour avocat : **Me Pierre SCHULTZ**

- Témoins assistés -

- **Mme SINGER Anne-Marie**  
domicilié Ferme de Niederwyhl 68290 BOURBACH LE HAUT  
ayant pour avocats : Me Alban RAIS et Me Gérard CARRIOT
- **M. BILGER Vincent**  
domicilié 8, route Joffre 68290 BOURBACH LE HAUT
- **LA COMMUNAUTE DE COMMUNES DE THANN**  
représentée par BAEUMLER Jean-Pierre  
domicilié 24, rue du Général de Gaulle BP 22 68801 THANN CEDEX
- **M. ILTIS Frédéric**  
domicilié Ferme de Niederwyhl 68290 BOURBACH LE HAUT
- **Fédération FDSEA**  
représentée par RIMÉLIN Laurent  
domicilié 11, rue Jean Mermoz BP 38 68127 STE CROIX EN PLAINE
- **M. NICOLAOU Alexis**  
domicilié chez M<sup>o</sup> RAIS Alban, 21 Quai Montebello 75005 PARIS 5<sup>o</sup>  
ARRONDISSEMENT  
ayant pour avocat : Me Alban RAIS
- **Chambre de l'Agricul CHAMBRE AGRICULTURE (68)**  
représentée par HABIG Michel  
domicilié 11 rue Jean Mermoz - BP 38 68127 STE CROIX EN PLAINE

- Parties Civiles - »

Les experts soussignés,

- **Professeur Gérard KECK**, Professeur agrégé des Écoles Vétérinaires, Directeur de l'Unité des Sciences Pharmaceutiques et Toxicologiques à l'École Nationale Vétérinaire de Lyon, sise à Marcy-L'Étoile, expert vétérinaire près la Cour d'appel de Lyon,
- **Professeur Jacques YVON**, Ingénieur géologue, Docteur d'État ès-Sciences Physiques, Professeur des Universités, Directeur du Laboratoire "Environnement-Minéralurgie" à l'École Nationale Supérieure de Géologie de Nancy (Institut National Polytechnique de Lorraine), sise rue du Doyen Roubault à Vandoeuvre-lès-Nancy, 54500,
- **Jean-Pierre CASTILLO**, Ingénieur Chimiste, Directeur Chimie du Laboratoire Départemental d'Analyses de la Drôme sis à Valence,
- **Docteur Michel BOISSET**, Chargé de mission à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) à Paris, Vice-président du Comité des Experts spécialisés sur les contaminants physiques et chimiques de l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments),
- **Professeur Alain-André LUGNIER**, Professeur agrégé de Toxicologie à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, Pharmacien, Docteur d'État ès-Sciences Physiques, Directeur du Laboratoire d'Analyses et de Recherches en Toxicologie de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg (LARTULP), sis à Illkirch-Graffenstaden à la Faculté de Pharmacie, expert près la Cour d'appel de Colmar en -Toxicologie, - Biologie pour la détermination de l'alcoolémie de première analyse pour le département du Bas-Rhin, -Biologie, -Biochimie, -Chimie de la Pollution, et en - Écotoxicologie, membre fondateur du Laboratoire des empreintes génétiques "Codgène",

commis le 05 avril 2006 par Monsieur le Juge d'Instruction Jacques BOURGUIGNON près le Tribunal de Grande Instance de Mulhouse avec pour mission :

« Connaissance prise des pièces suivantes :

- 1/ L'expertise médico-légale du Docteur KOLOPP,
- 2/ Les expertises toxicologiques du Docteur KINZ du 15 juillet 2005 et du 3 janvier 2006 [2005],
- 3/ L'ordonnance du Docteur PERRUT du 25 novembre 2004,
- 4/ Le tableau des résultats de cuivre dans le sang de 1998 et 1999 pour madame SINGER et Monsieur ILTIS,
- 5/ La biochimie du sang d'une brebis le 19 mai 1994,
- 6/ L'article de toxicologie clinique présentant la dose létale pour le cuivre,
- 7/ La DJA d'AGRITOX pour le cuivre soluble,
- 8/ L'exemple du jeune homme qui a subi une greffe du foie, présentée par Madame PICHARD de l'INERIS dans son article page 22, édition décembre 2004,
- 9/ Dosages du 2 mars 2004 réalisés par l'Expert judiciaire, Monsieur CASTILLO,
- 10/ Tableau réalisé à partir de dosages,
- 11/ Résultats du 10 mai 1996 sur les foies des moutons et l'herbe du LDA 26,
- 12/ Constat provisoire établi le 7 novembre 1997 par l'Ecole Vétérinaire de GIESSEN,
- 13/ Constat définitif établi le 11 décembre 1997 par l'Ecole Vétérinaire de GIESSEN,
- 14/ Liste des prélèvements établis par les Brigades Vertes,
- 15/ Expertise du 18 juillet 1997 établie par le Docteur RASTEGAR,
- 16/ Six résultats d'analyses de la tombe du chien établis par l'ULP en 1998 et le LDA en 1999,
- 17/ Plan de situation et vue en coupe établis par un géomètre agréé,
- 18/ Avis du Professeur YVON du 11 septembre 1999,
- 19/ Quatre résultats d'analyses au lieu dit "la Balançoire" et "Le Magnolia" établis par le LDA 26 en 1999,
- 20/ Analyse des produits de corrosion des dépôts des conduites d'eau du 11 décembre 2000 établie par le Professeur YVON,
- 21/ Synthèse du 15 avril 2002 établie par le Professeur YVON
- 22/ Série des dosages réalisés en amont du captage d'eau réalisés le 20 juillet 2000 et le 18 septembre 2000,
- 23/ Remarques du [20] décembre [2000] de Monsieur CASTILLO sur l'analyse minéralogique du Professeur YVON,
- 24/ Avis du 20 décembre 2000 sur l'eau et les dépôts, établi par Monsieur CASTILLO le 20 décembre 2000,
- 25/ Analyse de dépôts de canalisations établie le 6 juillet 2004 [2001] par Monsieur CASTILLO,
- 26/ Article : CUIVRE et Composés du Docteur BASTARACHE
- 27/ Article : le MANGANESE, son utilisation en céramique, sa toxicité du docteur BASTARACHE,
- 28/ Article : le ZINC et ses composés du docteur BASTARACHE
- 29/ Fiche signalétique sur le disulfure de carbone du Canada,
- 30/ Bulletin Officiel n°2000-36 sur les dithiocarbamates et le disulfure de carbone,
- 31/ Article du Professeur HAGUENOER sur le cuivre;
- 32/ Observations formulées par Madame SINGER sur les résultats des expertises des Docteurs KOLOPP et KINZ

- 1°/ Confirmer si le produit toxique ayant contaminé les sols et les eaux de la Ferme de Niederwhyl est du cuivre ou un dérivé du cuivre, notamment s'il peut s'agir de cuivre soluble ou de sels de cuivre ;
- 2°/ Préciser, dans la mesure du possible, à partir de quel moment les sols et les eaux ont été contaminés ;
- 3°/ Dire si cette contamination résulte de plusieurs épandages successifs de produits toxiques ;
- 4°/ Dire quelles sont les conséquences, sur l'organisme humain, de l'ingestion de tels produits ; préciser notamment s'il peut en résulter une intoxication chronique et, dans l'affirmative, indiquer par quels symptômes celle-ci se manifeste (signes digestifs, neurologiques, cardiaques, pulmonaires et cutanés) ;
- 5°/ Préciser les doses à partir desquelles apparaît une intoxication chronique chez l'homme et la dose létale ;
- 6°/ Dire si les parties civiles (Madame SINGER et Monsieur ÎLTIS) présentent ces symptômes et s'il résulte des analyses déjà effectuées qu'elles sont victimes d'un empoisonnement par du cuivre soluble ;
- 7°/ Dire si leur état de santé a pu se trouver également altéré par une éventuelle interaction du cuivre soluble avec d'autres produits toxiques tels que des composés fongicides de type dithiocarbamates (zinc, manganèse, disulfure de carbones) ;
- 8°/ Dire si les conclusions des Docteurs KOLOPP et KINZ apparaissent conformes aux données scientifiques contemporaines et aux constatations que vous avez pu effectuer lors de vos travaux eu égard aux observations formulées dans les différents mémoires par Madame SINGER ;
- 9°/ déterminer le traitement médical susceptible d'être mis en œuvre pour assurer la guérison des victimes susceptibles d'avoir été empoisonnées ;
- 10°/ Dire si elles souffriront de séquelles et dans l'affirmative, les décrire ;
- 11°/ Dire si de nouveaux prélèvements et de nouvelles analyses sont envisageables et si oui, lesquelles ;
- 12°/ Dire si l'exhumation et l'autopsie de Madame Marie-Jeanne SINGER, décédée le 1<sup>er</sup> octobre 1992, apparaissent indispensables et, dans l'affirmative, établir un pré-rapport à cette fin afin que les opérations d'expertise complémentaires puissent être diligentées dans les meilleurs délais ;
- 13°/ Faire toute observation scientifique utile à la manifestation de la vérité. »

attestent, à l'exception de Michel BOISSET dans l'impossibilité d'honorer sa mission pour des raisons de santé, avoir réalisé leur mission collégiale en honneur et conscience et consignent les résultats de leurs analyses et investigations dans le présent rapport détaillé en affirmant son contenu sincère et véritable, en précisant :

- avoir également attentivement analysé,

. d'une part les documents complémentaires transmis en date du 08 juin 2006 par le Magistrat instructeur (réceptionnés par courrier le 12 juin 2006 par le collège d'experts), concernant un extrait du « Traité des Poisons » du Doyen ORFILA (Paris,

1814), établi par Madame SINGER (25 pages), un compte rendu d'autopsie anatomo-pathologique du Centre Hospitalier de Mulhouse du 09 octobre 1992, concernant Madame Marie-Jeanne SINGER (1 page), et deux certificats médicaux du Docteur Xavier PERRUT en date du 12 mai 2006, concernant l'un Madame Anne-Marie SINGER (2 pages) et le deuxième, Monsieur Frédéric ILTIS (1 page),

et, d'autre part, les documents complémentaires transmis par Madame Anne-Marie SINGER par courrier postal daté du 26 juillet 2006 (réceptionné par le collège d'experts et par le Magistrat instructeur le 27 juillet 2006), concernant une lettre (2 pages) de renseignements et d'informations rédigée le 26 juillet 2006 par Madame SINGER, adressée au Professeur Alain LUGNIER (avec copie au collège d'experts ainsi qu'au Magistrat instructeur); un certificat médical du Docteur Xavier PERRUT daté du 21 juillet 2006, concernant Madame Anne-Marie SINGER (1 page), et un document (21 pages) établi par Madame SINGER le 20 juillet 2006 et adressé à Maître Alban RAÏS (Paris), faisant état de ses recherches sur 'Internet' de « l'empoisonnement au cuivre », ainsi que le document transmis aux experts par Mme SINGER par courriel du 07 octobre 2006 (lettre de 2 pages de l'intéressée, et fiche '13' de l'AFSSA sur le cuivre de mars 2006 : 14 pages), et enfin, le document transmis par courriel le 20 octobre 2006 par Mme SINGER aux différents experts et au Magistrat instructeur, concernant les normes de référence pour les moutons (1 page) avec une lettre d'accompagnement (2 pages),

- et avoir pris note de l' « Ordonnance de prorogation de délai pour le dépôt du rapport » établie par Monsieur le Juge d'Instruction Jacques BOURGUIGNON en date du 14 août 2006, prorogeant le délai initial (05 août 2006) accordé par la précédente mission du 05 avril 2006, au 1<sup>er</sup> novembre 2006, ainsi que de l'« Ordonnance portant complément d'expertise » établie par le Magistrat instructeur le 31 août 2006, élargissant la mission initiale afin que les experts, s'ils le désirent, puissent se rendre sur les lieux afin de procéder, si nécessaire, à l'accomplissement de leur mission, à toutes constatations, investigations et prélèvements ; à cet égard les experts CASTILLO, KECK et LUGNIER se sont rendu sur le terrain de la ferme de Niederwyhl le 05 octobre 2006 au matin, de 08 h 00 à 14 h 05.

Les experts (JPC, GK, JY et AL) ont étudié et analysé les questions de la mission (en caractères gras) ainsi que celles formulées par Mme SINGER, en y répondant collégialement, question par question.

**« 1<sup>o</sup>. Confirmer si le produit toxique ayant contaminé les sols et les eaux de la Ferme de Niederwyhl [*Niederwyhl*] est du cuivre ou un dérivé du cuivre, notamment s'il peut s'agir de cuivre soluble ou de sels de cuivre »**

Le produit toxique ayant contaminé les sols et les eaux de la ferme de Niederwyhl est une matière, ou un ensemble de matières, renfermant du cuivre.

On peut mettre en évidence que le cuivre, au début de son cheminement, passe sous forme de petits éléments minéraux de type oxydes ou carbonates où le cuivre est fixé et, qu'arrivé dans les sédiments des réservoirs et des canalisations, il est partagé entre des formes dissoutes et des formes adsorbées sur des colloïdes amorphes.

Ceci témoigne que ce cuivre peut se recombinaisonner et se partager diversement, c'est-à-dire que son état est facilement réversible d'une forme à l'autre, si bien que

sous sa forme initiale, il est soluble et dérive de sels minéraux et/ou organiques du cuivre.

Concrètement, deux mécanismes d'évolution du cuivre avec l'eau sont très probables sur le site de la ferme :

a°) Diffusion de cuivre à partir de la source :

Un pic de concentration élevée de cuivre est mis en évidence au pied de la résurgence principale de la source, reliée au captage.

Bien qu'assez fortement fixé par le sol, de petites quantités de cuivre solubilisé ( $\text{Cu}^{++}$ ) sont régulièrement lixiviées par l'eau et entraînées dans le captage.

L'eau de la source est de nature agressive et contient naturellement du fer et du manganèse dissous.

Dans les canalisations, ce cuivre mobilisé par l'eau peut rapidement se redéposer sous forme minérale insoluble (hydroxydes et carbonates), notamment lors d'un phénomène de floculation suivant la co-précipitation des oxydes de fer et manganèse.

En phase de stagnation de l'eau dans les canalisations, il est établi qu'une partie de ce cuivre dans les dépôts repasse sous forme soluble.

b°) Diffusion de cuivre à partir des eaux de pluie :

Un second pic de concentration élevée de cuivre est mis en évidence au sommet de la parcelle de pâturage.

Au cours du temps, de faibles quantités de cuivre, solubilisé et entraîné par les eaux de pluies acides, peuvent migrer et se re-concentrer vers le bas de la ferme (jardin et zone "tombe du chien"). La nature très fissurée des roches sous la parcelle favorise ce phénomène.

À travers ces deux mécanismes d'évolution du cuivre, on peut donc reconstituer un scénario expliquant l'état des lieux actuel et aboutissant à la conclusion suivante :

'La contamination du sol, des dépôts des canalisations et des eaux de la ferme de Niederwyhl, provient d'un apport exogène de cuivre soluble, non présent dans le milieu à l'état naturel'.

**« 2°/ Préciser, dans la mesure du possible, à partir de quel moment les sols et les eaux ont été contaminés »**

Ceci est corroboré en particulier par les analyses des canalisations, de l'eau de la purge, et du sol au niveau de la "tombe du chien".

En effet, les dépôts (sédiments) d'une conduite d'eau du jardin, enlevée en 1987 approximativement au moment de l'arrivée de Mme SINGER à la ferme de Niederwyhl (mai 1987), montrent une concentration très élevée en cuivre, puisque supérieure de plus de 100 fois à la valeur moyenne du fond régional.

Avec le temps, les dépôts présents dans les autres conduites, enlevées en 1989 et 1997, et dans une tuyauterie toujours en service en 2004, révèlent des concentrations plus modérées en cuivre, mais encore élevées, puisque dépassant respectivement de 34, 84 et 54 fois la valeur de référence régionale.

Cette évaluation vaut pour le captage d'eau.

L'observation du site de la "tombe du chien" montre que cette zone du jardin a aussi été contaminée avant l'enterrement du chien (juillet 1987, chien mort de cause inconnue, ayant appartenu à Mme SINGER).

Par contre, les dépôts de la canalisation de l'ancienne porcherie, hors service depuis 1967, déconnectée du réseau à l'arrivée à la ferme de Mme SINGER en mai 1987, contiennent des concentrations en cuivre conformes à des valeurs naturelles, nettement plus basses.

Ainsi, il peut être établi que les sols et les eaux ont commencé à être contaminés avant mai 1987, et très probablement peu avant cette date, et à l'extrême, entre 1967 et 1987.

### **« 3°/ Dire si cette contamination résulte de plusieurs épandages successifs de produits toxiques »**

Cette contamination résulte soit de l'épandage en deux temps d'une substance unique portant du cuivre, soit de l'épandage, à une seule époque, de deux porteurs de cuivre à mobilités différentes.

En effet, sur les terrains de perméabilité très différente (prairie sur un sol d'altération de roche cristalline peu perméable, d'une part, et jardin sur une terrasse alluviale très perméable en sable, d'autre part), les profils de répartitions verticales du cuivre présent sont semblables, ce qui indique soit que la prairie a été contaminée avant le jardin, soit que le contaminant de la prairie est moins mobile que celui du jardin.

La contamination de l'eau des pâtures et de l'eau de la ferme est due à des sels de cuivre, associés très probablement à des composés fongicides de type "dithiocarbamates". Cependant ces derniers ne peuvent être scientifiquement prouvés avec certitude, si bien que cette association aux fongicides reste une hypothèse, bien que forte.

Deux zones distinctes témoignent certainement d'un ajout volontaire, en deux endroits différents, de sels de cuivre : le haut de la pâture, et la résurgence de la source.

Le jardin, situé plus bas, a pu être contaminé lors du transport d'un excès de cuivre soluble par les eaux pluviales.

Il semble toutefois impossible de déterminer si il y a eu plusieurs épandages successifs.

« 4°/ Dire quelles sont les conséquences, sur l'organisme humain, de l'ingestion de tels produits ; préciser notamment s'il peut en résulter une intoxication chronique et, dans l'affirmative, indiquer par quels symptômes celle-ci se manifeste (signes digestifs, neurologiques, cardiaques, pulmonaires et cutanés) »

L'ingestion alimentaire de l'eau et des végétaux de la ferme de Niederwyhl est susceptible de provoquer une intoxication chronique, c'est-à-dire produite par l'absorption répétée, au long cours, d'aliments et d'eau contaminés par du cuivre à doses excessives par rapport aux normes, comme c'est présentement le cas.

En aucun cas, il ne pourrait s'agir d'une intoxication aiguë ou subaiguë qui ne se rencontre qu'avec des concentrations absorbées massives ou très importantes, de façon unique ou par prises très rapprochées.

De plus, toute intoxication professionnelle chronique au cuivre est exclue puisque ni Mme SINGER, ni M. ILTIS, ont été en contact professionnel plus ou moins continu avec du cuivre ou ses dérivés, tant à un niveau industriel (par exemple, métallurgie, poussières contenant du cuivre) ou agricole (par exemple, fongicides, tels la bouillie bordelaise et la bouillie bourguignonne).

Par ailleurs, il faut écarter les tableaux relatifs aux maladies liées à une déficience au niveau du métabolisme (absorption, élimination) du cuivre qui sont dues à des anomalies génétiques, telles la 'maladie de Wilson' ou 'dégénérescence lenticulaire progressive', que certains auteurs rapprochent, d'ailleurs de façon erronée, de l'intoxication chronique au cuivre, bien qu'il soit bien établi que « *la maladie de Wilson est sans rapport avec l'intoxication chronique due à des apports excessifs du métal (cuivre)* » [Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville JP, Garnier R, Jaeger A, Toxicologie Clinique, 5ème édition, 2ème tirage, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2002] ou la 'cirrhose biliaire primitive', puisqu'aucune de ces pathologies, faciles à caractériser, n'a été identifiée lors des examens médicaux. De même, il ne peut s'agir des autres maladies liées au métabolisme du cuivre que sont la 'maladie de Menkes' (ne touchant que les garçons et rapidement létale), et les cirrhoses touchant les enfants ('cirrhose juvénile indienne', 'cirrhose juvénile tyrolienne', 'cirrhose juvénile non indienne').

Les symptômes révélés d'une intoxication chronique humaine au cuivre d'origine alimentaire sont rapportés dans la littérature scientifique par des publications décrivant des cas d'intoxications. Ces publications portant uniquement sur des intoxications alimentaires chroniques au cuivre sont rares, mais demeurent les seuls documents qui puissent être scientifiquement considérés et, de ce fait, ils ne peuvent être ignorés, car d'une importance essentielle servant de référence.

Ces articles de clinique expérimentale ou médicaux reposent sur des observations à la suite de la consommation d'eau de boisson [- Spitalny KC, Brondum J, Vogt RL, Sargent HE, Kappel S, Pediatrics, 1984, 74, 1103-1106 ; - Knobloch L, Ziarnik M, Howard J, Theis B, Farmer D, Anderson H, Proctor M, Environ Health Perspect, 1994, 102, 958-961 ; - Eife R, Weiss M, Barros V, Sigmund B, Goriup U, Komb D, Wolf W, Kittel J, Schramel P, Reiter K, Eur J Med Res, 1999, 4, 219-223 ; - Pizarro F, Olivares M, Gidi V, Araya M, Rev Environ Health, 1999, 14, 231-238 ; - Pizarro F, Olivares M, Araya M, Gidi V, Uauy R, Environ Health Perspect, 2001, 109, 949-952 ; - Olivares M, Araya M, Pizarro F, Uauy R, Regul Toxicol Pharmacol, 2001, 33, 271-275 ; - Araya M, Olivares M, Pizarro F, Llanos A, Figueroa G, Uauy R, Environ Health Perspect, 2004, 112,

1068-1073], ou de légumes contaminés [Gunay N, Yildirim C, Karcioğlu O, Gunay NE, Yılmaz M, Usalan C, Kose A, Togun I, Tohoku J Exp Med, 2006, 209, 243-248].

Selon ces études détaillées et spécifiques de l'intoxication chronique au cuivre, les manifestations cliniques dominantes et les plus courantes, chez l'homme, de cette intoxication chronique (à l'exclusion de la toxicité aiguë et des maladies génétiques associées au cuivre, où le tableau clinique n'est aucunement comparable), sont constituées :

- de troubles gastro-intestinaux, comme le souligne par ailleurs Mme PICHARD dans son article sur le 'Cuivre et ses dérivés' [INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 04.12.2004, et mises à jour du 28.02.2005, et du 11.03.2005] ainsi que l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments' ['AFSSA', fiche 13, cuivre, mars 2006],

avec essentiellement des troubles douloureux abdominaux et irritatifs intestinaux (action corrosive érosive du cuivre) qui ne sont cependant pas toujours présents et, lorsqu'ils se manifestent, ils ne sont le plus souvent pas permanents ou continus [Spitalny *et al*, 1984 («*et al*», pour «*et alteri*» : "et tous les autres"), nausées, vomissements, et vomissements et nausées [Spitalny *et al*, 1984, deux cas de nausées et vomissements sur les trois cas rapportés d'intoxication chronique ; Knobloch *et al*, 1994, 8 cas de nausées et vomissements sur 14 rapportés ; Eife *et al*, 1999 ; Pizarro *et al*, 1999, 2001], mais ces derniers ne sont également pas toujours présents [Spitalny *et al*, 1984, un cas (33%) d'absence de nausées et vomissements sur les trois rapportés ; Knobloch *et al*, 1994, 6 cas (42,86%) sur 14 rapportés ; Gunay *et al*, 2006, dans les quatre cas rapportés ; Pizarro *et al*, 1999, 2001 ; Olivares *et al*, 2001], ainsi que de la diarrhée ou non, très inconstante [Knobloch *et al*, 1994 ; Pizarro *et al*, 1999],

et, mais de façon très inconstante, avec atteinte hépatique (hépatite), voire à une cirrhose hépatique [- Sternliebe I, Gastroenterology, 1980, 78, 1615-1628 ; - O'Donohue JW, Reid MA, Varghese A, Portmann B, Williams R, Eur J Gastroenterol Hepatol, 1993, 5, 561-562 ; - O'Donohue J, Reid M, Varghese A, Portmann B, Williams R, Eur J Med Res, 1999, 4, 252 ; - Massaro EJ, Handbook of copper pharmacology and toxicology, Humana Press, Totowa, New Jersey, USA, 2002, qui rapporte les observations de O'Donohue de 1993 et 1999 ; - Eife *et al*, 1999], qui est irréversible lorsqu'elle est présente,

- à des douleurs au niveau musculaire, en particulier des jambes et du dos [Gunay *et al*, 2006], qui sont assez fréquemment rapportées,

- à des céphalées, qui cependant ne sont pas systématiques,

- à de la fatigue, pratiquement toujours rapportée,

- et parfois, à de l'anémie modérée, qui n'est révélée que lorsque la symptomatologie est dominante [Gunay *et al*, 2006]. Toutefois cet état d'anémie s'estompe de lui-même avec la suppression de la source de la contamination.

Les troubles neurologiques, cardiaques, pulmonaires et cutanés sont quasiment absents de l'intoxication chronique au cuivre, lorsque du moins la contamination a lieu à la suite d'ingestion (contamination *per os*, c'est-à-dire par voie orale dite également voie digestive).

Les troubles pulmonaires se rencontrent parfois à la suite de l'exposition à des poussières cuivriques et ne surviennent pratiquement qu'en milieu professionnel (contamination par l'air contaminé, dite par voie respiratoire ou pulmonaire).

De même les troubles cutanés ne surviennent que lors d'expositions chroniques répétées avec la peau ou les muqueuses de composés du cuivre (contamination par contact).

Ces symptômes chroniques sont en général sans gravité puisqu'ils disparaissent lorsque l'exposition à la contamination cuivrique cesse, sauf dans un cas particulier, la cirrhose cuivrique, qui demeure cependant rare (l'atteinte du foie, quand elle se manifeste, étant le plus souvent du type hépatite), mais qui peut évoluer jusqu'à une issue mortelle sans thérapie efficace (transplantation hépatique, comme ceci fut le cas de l'intoxication chronique au cuivre détaillée par O'Donohue *et al* (1993, 1999), et rapportée plus tard dans une revue générale sur le cuivre par Massaro (2002).

Eife *et al* (1999) soulignent, mis à part la cirrhose cuivrique, qu'une autre pathologie où prédominent les troubles gastro-intestinaux apparaît également être induite par l'eau de distribution courante contaminée par le cuivre, qui peut même être occasionnée par des concentrations en cuivre inférieures aux concentrations recommandées par la 'German Guidelines for Drinking Water' ('Trinkwasserordnung').

Ces auteurs soulignent que les résultats de leur étude rétrospective menée en Allemagne « prouvent que le cuivre dans l'eau de boisson peut causer des troubles gastro-intestinaux et non seulement les symptômes systémiques les plus connus (comme la cirrhose du foie induite par le cuivre) ».

Ils rapportent enfin qu'ils acceptent le diagnostic d'intoxication chronique au cuivre comme étant la cause de symptômes gastro-intestinaux quand au moins un des quatre critères suivants est satisfait :

- manifestation, rémission et rechute des symptômes dépendent de l'absorption et de la non-absorption d'eau contenant du cuivre, respectivement ;
- état hypercuprique des patients et/ou concentrations élevées en cuivre dans les urines ;
- signes d'intoxication systémique au cuivre chez le même patient ;
- et signes d'intoxication systémique au cuivre ou états hypercupriques chez des membres de la famille du patient ou de son voisinage de proximité.

**« 5°/ Préciser les doses à partir desquelles apparaît une intoxication chronique chez l'homme et la dose létale »**

La concentration maximale dans l'eau de boisson est définie par des normes qui garantissent en théorie l'absence de toute manifestation toxique lors de la consommation pendant toute une vie dans la population humaine, par la consommation de cette seule eau.

L'Organisation Mondiale de la Santé ('OMS'), ainsi que la Communauté Européenne ('CE'), ont adopté comme norme supérieure à ne pas dépasser, la « valeur guide » de 2 mg de cuivre/litre. Cette valeur assure la garantie sanitaire de l'eau qui peut être consommée sans danger.

La législation française est cependant plus rigoureuse puisque, si elle spécifie pour le cuivre, comme l'OMS et la 'CE', que la « limite de qualité » (norme impérative) des eaux destinées à la consommation humaine, eaux minérales naturelles exclues, est de 2 mg/litre, elle exige en plus que l'eau doit répondre à la « référence de qualité », fixée au maximum à 1 mg/litre.

Tout dépassement de cette valeur indicative du bon fonctionnement des installations et de distribution de l'eau (seuil d'alerte) conduit à une enquête afin de déterminer les causes de non conformité et nécessite de remédier à l'anomalie constatée. Cependant, tant que la « limite de qualité » (2 mg/litre) n'est pas dépassée, la distribution de l'eau est assurée (décret n° 2001-1220 du 20.12.2001, JO 22.12.2002, date d'application 25.12.2003).

Cette législation fait, qu'en France, l'eau de boisson doit contenir au maximum 1 mg de cuivre/litre, avec une tolérance limitée dans le temps jusqu'à 2 mg/litre, sauf en cas de contamination naturelle géologique connue.

Cependant, selon de nombreux cas étudiés par Eife *et al* (1999), l'eau de boisson, à des concentrations mêmes inférieures aux normes, peut conduire à une intoxication chronique au cuivre.

Pour une sécurité accrue, il a été établi une « dose journalière tolérable » ou 'DJT' qui n'est pas une valeur stricte, mais une estimation de la quantité d'une substance présente dans l'eau potable et les aliments, qui peut être ingérée quotidiennement pendant toute une vie sans risque appréciable pour la santé du consommateur.

Pour les additifs alimentaires, et les pesticides et leurs résidus, on utilise l'expression de « dose journalière admissible ou acceptable » ou 'DJA', formulation utilisée abondamment dans le monde de l'agriculture et figurant dans la base « Agritox » concernant les produits phytosanitaires. Les 'DJT' intéressent plus particulièrement les contaminants toxiques en général, et surtout les métaux, ainsi que les mycotoxines.

Ces doses sont obtenues en divisant la « dose la plus élevée sans effet indésirable observé » ou 'DSEIO' ou 'dose quotidienne inoffensive' (ou 'NOAEL' chez les anglo-saxons, pour 'No Observed Adverse Effect Level'), déterminée le plus souvent chez l'animal de laboratoire, par un facteur d'incertitude, dit facteur de sécurité, en général égal à 100 (facteur de 10 supposant que l'homme est 10 fois plus sensible que les animaux de laboratoire, et facteur également de 10 de variabilité interhumaine).

La 'dose journalière tolérable' ('DJT') pour le cuivre alimentaire (eau de boisson et aliments compris) a été établie pour l'homme adulte par différents organismes.

Il est expressément à préciser que ces valeurs se rapportent au cuivre total apporté par l'alimentation, tant liquide (eau de boisson) que solide (aliments, comme par exemple les légumes), si bien qu'elles ne peuvent être valablement prises en

compte pour apprécier le risque sanitaire consécutif à la consommation exclusive de l'eau de boisson contaminée.

Le Comité mixte de la 'Food and Agriculture Organization of the United Nations' et de la 'World Health Organization' avait recommandé en 1971 [FAO/WHO, 1971], puis en 1982 par son Comité mixte 'FAO/WHO' en union avec le 'Joint Expert Committee on Food Additives' ('JECFA'), « à titre d'essai », une dose provisoire pour le cuivre, ou 'PMTDI' chez l'adulte ('dose provisoire maximum tolérable par ingestion journalière') conservatrice de 0,5 mg/kg/jour [FAO/WHO/JECFA, 1982], suivant les résultats obtenus chez l'animal (le chien 'beagle') par le 'JECFA'. Cette dose provisoire a été re-confirmée par l'"OMS", en 1993 [WHO, 1993], puis en 1994 en union avec l'"International Programme on Chemical Safety" [WHO/IPCS, 1994].

Cependant, suite à la découverte par Fitzgerald d'une erreur de translation du 'JECFA' concernant les résultats antérieurs effectués sur le chien 'beagle' [Fitzgerald DJ, Regul Toxicol Pharmacol, 1995, 21, 177-179], l'"OMS" en liaison avec l'"IPCS", a révisé, en 1998 [WHO/IPCS, 1998], ses positions précédentes, en abandonnant la 'PMTDI' antérieure de 0,5 mg/kg/jour car entachée d'erreur, et a proposé alors, en remplacement, un 'intervalle de doses acceptables par ingestion chez l'adulte' ('AROI' : 'Acceptable Range of Oral Intake'), mais sans valider la valeur corrigée par Fitzgerald, fixée à 0,21 mg de cuivre/kg/jour [Olivares M, Uauy R, Am J Clin Nutr, 1996, 63, 846S-852S].

La 'limite inférieure de l'AROI' a été établie en 1998 par l'"OMS", chez l'adulte et pour le cuivre, à 0,02 mg/kg/jour, permettant d'assurer l'apport minimal requis en cet oligoélément indispensable à l'organisme.

Toutefois, l'"OMS" en 1998 rapporte que « la limite supérieure de l'AROI [pour le cuivre] est incertaine, mais est plus probablement [comprise] dans l'intervalle de quelques, mais pas plus, milligrammes par jour chez l'adulte (quelques signifiants plus de 2, à 3 mg/jour [pour un homme de 60 ou 70 kg] ». L'"OMS" ajoute qu'« une valeur plus spécifique pour la limite supérieure de l'AROI ne pourrait être confirmée pour n'importe quel segment de la population générale », et que « les résultats disponibles sur la toxicité chez les animaux ont été considérés comme non utiles dans l'établissement de la limite supérieure de l'AROI du fait de l'incertitude quant à extrapoler un modèle animal à l'homme ».

La lecture des textes originaux (et non retranscrits) indique bien que l'"OMS" en 1998 refuse de donner une valeur plus précise (quelques mg par jour), et rappelle à la fin de son rapport, sous le titre explicite « Évaluations antérieures par des organismes internationaux », que la 'PMTDI' avait été établie auparavant à 0,5 mg/kg/jour, mais sans l'avaliser en 1998. Pourtant cette référence de l'"OMS" est citée dans le rapport du médecin légiste qui retient, par erreur, la valeur obsolète de 0,5 mg/kg/jour comme 'dose journalière acceptable' (page 12, dernière ligne).

En 2004, l'"OMS" reprend sa position de 1998, sans aucunement rappeler la 'PMTDI' antérieure, en précisant que la limite supérieure d'exposition au cuivre par voie orale ne peut être définie précisément, mais serait de l'ordre de quelques mg/jour (2, à 3), « sur la base des effets gastro-intestinaux observés après l'ingestion d'eau riche en cuivre » (nécessaire pour l'évaluation), en ajoutant expressément « que les effets gastro-intestinaux observés sont dépendants du mode d'exposition : ainsi, pour une même quantité ingérée quotidiennement, les effets sont plus importants pour des prises ponctuelles que pour des prises réparties sur toute la journée » [WHO, 2004].

L'"OMS" ne définit donc pas de « DJT » officielle précise pour le cuivre, depuis 1998, ce qui est confirmé depuis 2004.

Les Pays-Bas ont établi une 'DJT' de 0,14 mg/kg de poids corporel/jour ('Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu', ['RIVM', 2001]).

L'Institute of Medicine of the United States National Academies' a déterminé une 'dose tolérable d'ingestion' (appelée 'Tolerable Upper Intake Level' ou 'TUIL') de 0,16 mg/kg/jour ['IoM', 2001].

La 'Food Standards Agency' donne une valeur identique, appelée 'Safe Upper Level' ou 'SUL', égale à 0,16 mg de cuivre/kg/jour ['FSA', 2003].

Le 'Scientific Committee on Food', pour plus de sécurité, divise par deux la valeur de l'Institute of Medicine' (0,16 mg/kg/jour), et aboutit à une dose d'ingestion tolérable ('Tolerable Upper Intake Level' ou 'TUIL'), de 0,08 mg/kg/jour ['SCF', 2003].

Le Canada, par l'Institut National de la Santé Publique et du Bien-Être Social, a adopté chez l'adulte la valeur conservatrice de 0,1 mg/kg/jour [Ottawa, 1990].

Enfin, l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry' a établi une valeur de risque minimal ('provisional MRL') égale à 0,01 mg/kg/jour [ATSDR, 2004], qualifiée de provisoire.

L'analyse de l'ensemble des valeurs établies de la « 'DJT' pour le cuivre chez l'homme » montre que seules les déterminations par expérimentations chroniques, comme c'est le cas du 'RIVM' (0,14 mg/kg/j) et de la 'FSA' (0,16 mg/kg/j), peuvent être considérées (soit la valeur moyenne de 0,15 mg/kg/jour), les autres valeurs s'appuyant sur des études de courte durée d'exposition ou sur un nombre particulièrement faible de sujets ne correspondant pas à une exposition chronique sur une population, ou étant de nature provisoire.

Si la 'DJT' définit la quantité maximale théorique d'agent toxique qui peut être absorbée par un individu par son alimentation au cours de son existence, sans provoquer d'effet nuisible pour sa santé, elle ne constitue aucunement un seuil toxicologique, mais une recommandation assurant l'innocuité de la substance, car les 'DJT' ne sont pas à ce point assez précises qu'elles ne peuvent être dépassées occasionnellement pour des laps de temps limités.

Une exposition à court terme à des niveaux supérieurs aux 'DJT' ne présente pas un danger, à condition que, en moyenne, la dose ingérée par le consommateur sur de longues périodes de temps ne dépasse pas sensiblement le niveau fixé.

En effet, les facteurs d'incertitude importants généralement utilisés dans la fixation des 'DJT' servent à assurer qu'une exposition supérieure à la 'DJT' sur de courtes périodes ait peu de chance d'entraîner le moindre effet nocif sur la santé. Cependant, il faut tenir compte de possibles effets aigus pouvant survenir si la 'DJT' est très largement dépassée sur de courtes périodes de temps.

Toujours est-il que l'innocuité de l'exposition alimentaire au cuivre demande le respect le plus fréquent et de façon la plus constante possible de la valeur de la « DJT » et que les événements de fluctuations par excès doivent demeurer épisodiques dans le temps, et plus encore pendant toute la vie.

La notion de dose létale ou 'dose mortelle' n'est pas pertinente dans le cas présent, car elle ne s'applique qu'aux intoxications aiguës, donc lors d'intoxications

par des quantités massives à importantes de substance; en une seule prise, ce qui est l'opposé d'une intoxication chronique (intoxication au long cours par de faibles doses).

Pour des raisons de précision d'ordre statistique, on utilise communément, en toxicologie aiguë, la dose qui tue la moitié (50%) des animaux en expérimentation (dose létale 50% ou 'DL50').

Elle varie, non seulement avec l'espèce animale, le poids corporel, mais encore, entre autres, avec la souche, mais aussi suivant le mode de pénétration du toxique dans l'organisme (orale ou pulmonaire par exemple), la forme chimique et physique du toxique ou encore du temps, si bien que les valeurs obtenues de 'DL50' ne sont qu'approchées.

Ainsi, pour le cuivre, la littérature rapporte chez les mammifères et par voie orale un grand nombre de données de 'DL50' (toxicité aiguë) variant entre 15 et 857 mg/kg de poids corporel.

La dose létale (aiguë) conduisant à la mort de la totalité (100%) des animaux en expérimentation (DL100) n'a aucun sens en toxicologie, puisqu'elle est sujette à des variations statistiques considérables. Elle est pourtant utilisée en toxicologie humaine, de façon très approximative suivant les données compilées de cas mortels, à titre de 'notion de grandeur', donc simplement d'évaluation générale grossière.

Elle est décrite chez l'homme (70 kg), et par ingestion, comme étant de l'ordre de 10 g de sulfate de cuivre [et non de cuivre comme le dit par erreur le Docteur KOLOPP (*page 9, 1er paragraphe, deux dernières lignes*)], dit également 'vitriol bleu', 'de Chypre' ou 'de Vénus', ou 'couperose bleue', ou de 15 g de 'vert-de-gris' ou 'patine antique', ou plus exactement, 'hydrocarbonate basique de cuivre'.

Ceci équivaldrait (10 g de sulfate de cuivre/homme) environ à 2,5 g de cuivre/homme de 70 kg, ou à 35,7 mg de cuivre/kg, 1 g de 'sulfate de cuivre' correspondant à 254 mg de cuivre, si bien que, contrairement à l'expression erronée formulée par le Docteur KOLOPP (« 1 g de sulfate de cuivre correspond à environ 40 mg/kg de cuivre / kg. »), c'est bien 10 g de sulfate de cuivre qui correspondent à 35,7 mg cuivre/kg, soit environ 40 mg cuivre/kg (et non 1 g de sulfate de cuivre).

Ces valeurs de doses létales sont inadaptées pour l'exposition de Mme SINGER, qui est typiquement du type chronique avec de faibles doses, mais répétées.

**« 6°/ Dire si les parties civiles (Madame SINGER et Monsieur ILTIS) présentent ces symptômes et s'il résulte des analyses déjà effectuées qu'elles sont victimes d'un empoisonnement par du cuivre soluble »**

L'identification, le caractère et l'état des symptômes présentés par Mme SINGER ne peuvent être connus des experts que par les renseignements rapportés par le Docteur KOLOPP dans son rapport d'expertise (18 août 2005), ainsi que par le certificat médical concernant l'intéressée et établi par le Dr PERRUT (12.05.2006) et par les documents transmis par Mme SINGER. Quant à M. ILTIS, les renseignements sont plus succincts.

Selon le rapport du Docteur Maryelle KOLOPP, Mme SINGER se plaint de troubles généraux atypiques, essentiellement gastro-intestinaux avec duodénite

(inflammation douloureuse du duodénum, portion de l'intestin grêle qui succède à l'estomac), oesophagite (inflammation douloureuse de l'œsophage) et douleurs épigastriques (épigastre : partie supérieure de l'abdomen située entre l'ombilic et le sternum), colopathie (affection le plus souvent douloureuse du côlon, segment du gros intestin) spasmodique (contractions douloureuses) diagnostiquée par coloscopie en 1996, avec fatigue, douleurs musculaires et céphalées.

Ces perturbations sont semblables aux troubles essentiels de l'intoxication alimentaire chronique au cuivre (eaux de boisson, repas).

L'absence de nausées, de vomissements et de diarrhées rapportée par Mme SINGER ne peut exclure une intoxication cuivrique puisque la littérature révèle que ces symptômes ne sont pas constants dans cette pathologie.

Lors de l'auscultation clinique de Mme SINGER (réalisée le 19.06.2004, puis le 16.08.2005), le Docteur KOLOPP rapporte que l'examen cardio-vasculaire met en évidence une hypertension modérée, sans autres particularités, si ce n'est un œdème au niveau des chevilles, que l'appareil pleuro-pulmonaire est sans particularités, que l'examen neurologique est normal, que la palpation de l'abdomen est souple et qu'il n'y a pas de troubles de pigmentation au niveau de la peau et des muqueuses, et note une surcharge pondérale. Le bilan biologique rapporté par le Docteur KOLOPP, pratiqué de 1996 à 2004, décèle une hypercholestérolémie et, selon son interprétation personnelle, une 'microcytose', sans anémie, avec une vitesse de sédimentation (VS) supérieure à la normale qui, selon le médecin légiste, peuvent être liées à la duodénite érosive diagnostiquée en 1997, et ne met en évidence aucun trouble hépatique, rénal ou thyroïdien.

En ce qui concerne la 'microcytose' (taille plus petite que la normale des globules rouges), il est à signaler que les résultats des quatre bilans sanguins de Mme SINGER rapportés dans le dossier (1996 à 2004), livrent des valeurs de "volume globulaire moyen" des globules rouges ('VGM') comprises entre 80 et 82 femtolitres (fL) ou  $\mu^3$  (micro-cube). Or, et bien que le bilan biologique indique des normes de 83 - 98  $\mu^3$  (qui sont aujourd'hui de 80 à 98  $\mu^3$ ), les spécialistes cliniciens en hématologie hospitalière consultés ne considèrent pas que les valeurs décelées chez Mme SINGER constituent une 'microcytose', qui en clinique n'est admise qu'à partir d'un seuil inférieur à 80 fL, ce qui n'est pas le cas. Mme SINGER est donc à la limite inférieure normale du 'VGM', limite normale confirmée sur de nombreuses années (1996 à 2004), si bien que ces résultats ne peuvent être considérés comme pathologiques, et ne permettent pas de retenir un état de 'microcytose' chez l'intéressée.

Ce tableau clinique d'auscultation ne révèle que des états fonctionnels ou biologiques qui sont sans relation avec une symptomatologie d'intoxication chronique au cuivre, mais les troubles rapportés par Mme SINGER doivent être considérés, même s'ils n'ont pas été identifiés lors de l'examen médico-légal réalisé ponctuellement à deux dates (juin 2004, août 2005), d'autant qu'ils ont été confirmés par plusieurs praticiens différents consultés par Mme SINGER. Ceci vient renforcer la relation entre les troubles constatés chez Mme SINGER et une intoxication chronique au cuivre.

En effet, le Docteur HECKLY (septembre 1996) a posé le diagnostic de colopathie spasmodique sans obstacle chez Mme SINGER, tout en notant une échographie normale du foie.

En 1997, le Docteur PLANCHON pose le diagnostic d'une duodénite érosive se manifestant par des douleurs épigastriques.

En 2002, le Docteur SUCKOW-GATTERMANN évoque une symptomatologie du type 'hépatite A', une néphropathie et une hypertonie, ainsi que des concentrations sanguines anormales en métaux lourds.

Le Docteur PERRUT en avril 2003 indique que la patiente présente depuis des années les mêmes symptômes généraux fonctionnels et organiques touchant plusieurs organes et pouvant correspondre selon lui, à un état chronique d'intoxication par le cuivre par voie digestive, ce qui est confirmé de façon détaillée par le certificat médical établi par ce praticien le 12 mai 2006 et concernant Mme Anne-Marie SINGER (un certificat médical du même praticien, établi à la même date, concernant M. Frédéric ILTIS, décrit les mêmes symptômes et pose le même diagnostic).

En octobre 2003, il constate chez la patiente une grande fatigue chronique, des troubles digestifs avec ballonnements, douleurs épigastriques et de l'hypochondre droit avec spasmes et gastrite, et d'autres symptômes qui selon son diagnostic, peuvent être liés à une intoxication au cuivre et aux pesticides. Il est noté également des céphalées importantes qui ont été traitées, mais qui ont récidivé en 2005 nécessitant un nouveau traitement par le Docteur PERRUT (traitement par l'"aspirine").

Le Docteur SPINDLER (2003) réalise un profil nutritionnel et antiradicalaire révélant un stress oxydatif important et une carence en sélénium et indique que cet état est en faveur d'une intoxication chronique au cuivre où à des pesticides.

D'autre part, les analyses des concentrations en cuivre dans le sang, et plus exactement dans le sérum, effectuées chez Mme SINGER, doivent être examinées. Il faut préciser qu'en matière de dosage des métaux à des concentrations faibles, on ne peut accorder de valeur qu'aux techniques éprouvées, comme l'absorption atomique, et qu'il n'est pas possible de comparer de tels résultats avec ceux obtenus par une technique qui n'est pas identifiée et qui peut être différente.

Parmi les dix analyses réalisées chez Mme SINGER entre 1998 et 1999 que l'on peut comparer car effectuées par la même technique d'absorption atomique (cote 'D3361'), on relève trois fois (soit dans 30% de ces analyses), un léger dépassement de la norme maximale admise de la cuprémie [concentration en cuivre dans le sérum] (1,41 mg/litre, 1,29 et 1,30 mg/litre, au lieu de 1,27 mg/litre pour la norme maximale admise), et ceci sur une période de seulement à peine 14 mois.

Ces faibles dépassements ne doivent cependant pas être ignorés puisque la littérature montre que lors des intoxications chroniques au cuivre, la cuprémie reste le plus souvent à des valeurs normales, avec quelquefois cependant des valeurs légèrement supérieures. Ceci s'explique par le fait que dans l'intoxication chronique, le foie stocke le cuivre qui est ensuite éliminé via les matières fécales essentiellement, et dans les urines bien qu'à des valeurs plus faibles, mais qu'un stress est capable d'augmenter légèrement les valeurs sériques.

Ces cuprémies légèrement dépassées confortent le tableau d'une intoxication chronique au cuivre chez Mme SINGER, d'autant que ces dépassements ne peuvent venir d'une consommation excessive de certains types de denrées naturellement « riches » en cuivre (abats, mollusques et crustacés marins, fruits secs, chocolat, thé, café...), Mme SINGER n'en consommant pratiquement pas, son bol alimentaire quotidien étant constitué essentiellement de légumes du potager (1 kg/jour environ, voire plus).

La céruléoplasmine, protéine endogène qui fixe et transporte le cuivre dans l'organisme, est relevée à une valeur sérique normale chez Mme SINGER, mais il est bien établi dans l'intoxication chronique alimentaire qu'elle reste toujours à une valeur normale et qu'elle n'est pas augmentée, ni d'ailleurs diminuée. Aussi l'argument éventuel de l'absence de variations en-dehors des normes de la 'céruléoplasmine qui fixe le cuivre' ne pourrait aucunement être retenu comme pouvant exclure une intoxication chronique au cuivre par l'eau et les aliments.

Par contre, le cuivre sérique non lié à la céruléoplasmine ('non-ceruloplasmin-bound copper' en anglo-saxon) peut augmenter parfois dans l'intoxication chronique, mais le dosage est difficile à réaliser et reste du domaine de l'expérimentation. De même, les urines peuvent présenter, mais non systématiquement, des valeurs supérieures à la normale. Cependant, aucune analyse urinaire ne figure dans le dossier.

Enfin, il est à souligner que Mme SINGER a entrepris depuis fin 2004 (tout comme M. ILTIS) un traitement de neutralisation des métaux et que les analyses de ses cheveux prélevés le 06 juillet 2005 montrent nettement une diminution des concentrations en cuivre, en manganèse et également en zinc, bien que moins prononcée, pour les périodes d'exposition les plus récentes, très certainement consécutive au traitement de décontamination, correspondant à une sorte de 'rémission thérapeutique' dans l'accumulation de ces éléments dans son organisme.

Ainsi, en se référant et en toute rigueur aux publications portant exclusivement sur l'intoxication chronique au cuivre par l'eau de boisson et les aliments,

en excluant tout rapprochement avec une intoxication aiguë ou subaiguë ou avec une maladie génétique altérant la biologie normale du cuivre, ce qui conduirait à des considérations trompeuses,

on relève chez Mme SINGER un faisceau de troubles, en particulier gastro-intestinaux, de constats médicaux (avec céphalées, douleurs musculaires et fatigue) de différents praticiens, et d'éléments biologiques (épisodes d'hypercuprémie, baisse du cuivre capillaire sous traitement de décontamination),

qui sont en accord avec un tableau d'intoxication chronique au cuivre, qui répond aux critères d'acceptation du diagnostic de cette intoxication établis par Eife *et al* (1999) [rémission 'thérapeutique', états hypercuprémiques, troubles semblables dans le voisinage de proximité représenté par M. ILTIS, alors qu'un seul critère est suffisant pour ces auteurs pour poser le diagnostic d'intoxication chronique au cuivre (page-10)],

témoignant ainsi d'une pathologie chronique toxique au cuivre, c'est-à-dire d'une intoxication chronique au cuivre.

L'intoxication chronique au cuivre soluble et métabolisable chez Mme SINGER est avérée et établie.

En ce qui concerne M. ILTIS, entré à la ferme de Niederwyhl en 1989, le dossier médical présente moins de données, et en particulier d'examen médicaux.

Cependant, le certificat médical le concernant, établi par le Docteur PERRUT le 12 mai 2006, rapporte une série de symptômes qu'il compare à ceux induits par l'intoxication par le cuivre. Le rapport du médecin légiste mentionne uniquement une

hépatite de type 'C', mais celle-ci est sans relation avec le cuivre puisque le certificat médical du Docteur PERRUT précise que M. ILTIS est porteur d'une hépatite 'C' très ancienne.

Les analyses biologiques concernant M. ILTIS sont assez peu nombreuses, comprenant sept dosages du cuivre sérique de 1997 à 1998 retranscrits par Mme SINGER, mais sans spécification de la technique d'analyse, dont une valeur décrite par la plaignante comme étant supérieure à la normale (1,40 mg/litre, ce qui équivaldrait à un dépassement de 10,52% par rapport à la normale supérieure); et trois valeurs normales au niveau de trois segments d'une mèche de cheveux (prélevée le 06.07.2005), mais toutefois montrant un taux sensiblement plus bas pour la période d'exposition la plus récente, probablement en relation avec le traitement de décontamination suivi depuis fin 2004.

Le certificat médical établissant chez M. Frédéric ILTIS une symptomatologie à comparer avec celle induite par le cuivre, les analyses biologiques, et le fait que M. ILTIS consomme la même eau et les mêmes aliments solides que Mme SINGER, font que la situation toxicologique de M. ILTIS est très certainement identique à cette dernière (intoxication chronique au cuivre).

**« 7°/ Dire si leur état de santé a pu se trouver également altéré par une éventuelle interaction du cuivre soluble avec d'autres produits toxiques tels que des composés fongicides de type dithiocarbamates (zinc, manganèse, disulfure de carbones [carbone] ) »**

Il est très peu probable que les formes et les teneurs sous lesquelles se trouvent le manganèse et le zinc dans le système considéré conduisent à des pathologies.

Pour le zinc parce que de façon traditionnelle, les populations de cultures latines consomment de très importantes quantités de sulfure de zinc libérant la forme  $Zn^{++}$ , dans le composé dit "lithopone", pigment blanc utilisé en génie alimentaire (pâtisserie et confiserie), sans signature épidémiologique de pathologies et que, d'une façon générale, le danger de toxicité par ingestion de dérivés du zinc est faible [Lauwerys RR, Toxicologie Industrielle et Intoxications Professionnelles, 4ème édition, Masson, Paris, 2003].

De plus, et comme le signale le Docteur KOLOPP [page 13, 3ème paragraphe, 3ème à 9ème lignes], les parties civiles ont probablement bénéficié d'un effet thérapeutique du zinc vis-à-vis de l'intoxication au cuivre. En effet, le zinc s'oppose à l'absorption du cuivre dès lors qu'il est en excès et qu'il est dans un rapport minimum de 3/1 ou supérieur (comme par exemple de 23/1 dans les conduites comme le fait remarquer Mme SINGER) à tel point que la thérapie au zinc est un remède donné pour classique des intoxications aiguës au cuivre, ainsi qu'autrefois dans la maladie de Wilson. Bien entendu, cet effet thérapeutique présumé suppose que le zinc soit sous forme métabolisable.

Pour le manganèse parce que l'ingestion de l'ion  $Mn^{++}$ , forme soluble de l'élément dans les conditions concernées, présente une toxicité aiguë très faible (sauf pour le 'permanganate de potassium', mais ce sel est absent dans le cas présent) et que, par contamination chronique, la symptomatologie intéresse essentiellement le système nerveux central avec des troubles du type parkinsonien (Parkinson manganique) [Bismuth *et al*, 2002], symptômes qui n'ont jamais été évoqués par les victimes.

Le disulfure de carbone est modérément toxique par ingestion (DL50 *per os* chez le rat entre 2 et 3 g/kg), mais il est très peu probable qu'il puisse être ici à l'origine de troubles pour deux raisons. La première est que le disulfure de carbone, peu soluble dans l'eau, est difficilement véhiculé par celle-ci. La seconde est que le disulfure de carbone est volatil et que sa durée de vie après qu'il se soit formé dans un système est courte ; c'est d'ailleurs la raison pour laquelle il n'est pas directement mis en œuvre comme antifongique, mais via le composé intermédiaire "dithiocarbamate".

Il en est de même pour l'éthylène thiourée (ETU), élément toxique produit dans la dégradation des "dithiocarbamates". En effet, la dégradation de ce composé dans les sols (biodégradation) ou l'eau (photo-oxydation) est relativement rapide (inférieure ou égale à 20 jours).

Les "dithiocarbamates" montrent de toute façon une faible toxicité aiguë expérimentale par ingestion (DL50 chez le rat, *per os*, variant entre 0,4 et 4 g/kg) [Lauwerys, Paris, 2003] et n'entraînent pas de symptomatologie toxique aiguë marquante chez l'homme, si ce n'est un syndrome 'nitritoïde' (ou 'antabuse') après exposition à ce type de fongicides, lors de la prise concomitante d'alcool (boissons alcoolisées) dû à une intolérance à l'alcool sous l'effet de ces produits (se traduisant par une intense vasodilatation de la face et du tronc, avec sueurs, céphalées, gêne respiratoire, injection conjonctivale et hypotension, qui peut se compliquer d'accidents coronariens) [Fournier E, Gervais P, Guide Pratique des Intoxications, Éditions Heures de France, Paris, 1977 ; Klaasen CD, Amdur MO, Doull J, Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons, The McGraw-Hill Companies, Inc, Health Professions Division, New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto, 1995 ; Bismuth *et al*, 2002 ; Viala A, Botta A, Toxicologie, 2ème édition, Éditions TOC et DOC, Éditions Médicales Internationales (EMI), Lavoisier, Londres, Paris, New York, 2005].

**« 8°/ Dire si les conclusions des Docteurs KOLOPP et KINZ [KINTZ] apparaissent conformes aux données scientifiques contemporaines et aux constatations que vous avez pu effectuer lors de vos travaux eu égard aux observations formulées dans les différents mémoires par Madame SINGER »**

Le rapport du Docteur KOLOPP ne mentionne qu'un nombre limité de références de l'époque concernant en particulier l'intoxication chronique humaine au cuivre, ne reflétant pas ainsi, avec exactitude et rigueur, l'état actuel de la science et apparaît ainsi non conforme aux données scientifiques contemporaines, car omettant les publications importantes sur le sujet (- Spitalny *et al*, 1984 ; - Pizarro *et al*, 1999, 2001 ; - Eife *et al*, 1999 ; - Knobeloch *et al*, 1994 ; - Araya *et al*, 2004), d'autant que les documents scientifiques concernant cet aspect sont peu nombreux mais d'importance capitale. En effet, le rapport médico-légal ne met nullement en évidence ni ne caractérise de façon détaillée les symptômes de l'intoxication chronique en elle-même car se rapportant uniquement à trois seules publications sur la toxicologie du cuivre, dont une seule originale et spécifique [Olivares *et al*, 2001], mais qui n'a pas été analysée avec attention puisque les résultats essentiels concernant les symptômes après administration de différentes concentrations de cuivre ont été paradoxalement ignorés, et deux autres publications, mais qui ne sont que des revues d'ordre global et général [Massaro, 2002 ; Barceloux DG, "Copper", in *Toxicol Clin Toxicol*, 1999, 37, 217-230] et aucunement des articles

originaux spécifiques d'intoxication chronique au cuivre. De ce fait, ce rapport est conduit, sans jamais d'ailleurs mentionner l'expression de « toxicité chronique », mais celle évasive « *d'intoxication au cuivre* » (page 15, 1er paragraphe, 2ème et 3ème lignes), à faire constamment un amalgame trompeur entre la toxicité aiguë et la toxicité dite 'chronique' au cuivre dans la maladie de Wilson, qui pourtant ne peuvent aucunement être comparées à la toxicité chronique comme cela a déjà été signalé (pages 8 et 9).

Les questions posées par Madame SINGER, souvent relatives aux valeurs de référence, demandent à être analysées.

Il est à préciser que la dose journalière tolérable ou 'DJT', pour le cuivre, garantissant une absorption sans conséquence toxicologique au cours de toute une vie, est de 0,15 mg/kg de poids corporel/jour (comme ceci a été rapporté précédemment, page 13), et non de 0,5 mg/kg/jour comme l'indique le médecin légiste (page 12).

Le Docteur KOLOPP a estimé tout à fait correctement la dose de cuivre potentiellement ingérée par Mme SINGER à 1 mg/kg/jour, en retenant de façon pertinente pour l'eau de la ferme, « *par mesure conservatrice* », « *la concentration potentielle mesurée la plus élevée, c'est-à-dire 11,3 mg/L dans l'eau additionnée du dépôt de la purge du réservoir (N° scellé 3E, PV 1301/03)* » et, pour les légumes, « *une évaluation conservatrice* » appropriée de 100% du cuivre se trouvant dans le « *sol du jardin potager (N° scellé 5A)* » dont « *la teneur en cuivre* » est « *de 41 mg/kg* », « *qui apparaît bien comme une teneur en cuivre à prendre en compte* », sans oublier 2 mg de cuivre/adulte/jour provenant de sources alimentaires potentielles diverses [page 12, 1er paragraphe, six dernières lignes; page 12, 2ème paragraphe, neuf dernières lignes].

En ce qui concerne l'eau de la ferme, il est à souligner que, bien plus que de vouloir retenir la concentration potentielle mesurée la plus élevée « *par mesure conservatrice* », c'est effectivement l'eau de la purge du réservoir qui doit être considérée (scellé n° « 3E »), et non une eau d'une autre origine (comme le captage, le réservoir, ou l'eau de source) puisque c'est bien la partie basse du réservoir (niveau de la purge) qui alimente en dernier ressort les canalisations qui débouchent à la ferme au niveau de différents robinets de prélèvements, et non la partie haute du réservoir appelée 'réservoir' par opposition à 'la purge'.

Il est à remarquer que ce prélèvement constitué d'eau de la purge du réservoir est contaminé en cuivre par des dépôts et que la concentration totale en cuivre de ce prélèvement (scellé « 3E ») atteint (eau + dépôts) la valeur conséquente de 11,3 mg/litre (cotes 'D3322', 'D3362').

Ces dépôts, insolubles, ont été séparés à partir du même scellé « 3E », par une technique de filtration sur acétate de cellulose à 0,45 µm (micromètre), et le filtrat (eau seule, sans dépôts), dénommé 'eau purge du réservoir', livre une valeur de 0,306 mg de cuivre/litre (cotes 'D3322', 'D3362').

Par différence, on obtient la concentration en cuivre insoluble, présent dans les dépôts sous forme d'oxydes et de carbonates de cuivre ainsi que de 'colloïdes amorphes' qui ne sont pas éliminables spontanément par simple décantation et où le cuivre est adsorbé, qui s'élève à 10,994 mg de cuivre (insoluble)/litre.

Ainsi, le prélèvement de la purge (eau+dépôts) [scellé « 3E »] renferme au total 11,3 mg/litre de cuivre, dont 0,306 mg de cuivre soluble/litre (eau) et 10,994 mg de cuivre insoluble (dépôts)/litre.

Il est à noter que le cuivre insoluble des dépôts devient métabolisable et mobilisable au niveau de l'organisme (estomac essentiellement) qui le transforme en cuivre soluble, directement assimilable. De ce fait, c'est bien la totalité du cuivre du prélèvement de la purge (11,3 mg/litre) qu'il faut considérer au point de vue toxicologique, l'eau étant ingérée.

Il est à préciser que l'eau de la purge du réservoir ne peut être contaminée par les dépôts des canalisations, puisque le réservoir est situé en amont de ces tuyauteries de distribution, si bien que l'eau débouchant en aval au niveau des robinets de distribution d'eau est forcément encore plus chargée en cuivre que l'eau de la purge du réservoir, les dépôts des canalisations étant également fortement contaminés par le cuivre. Par ailleurs, ceci confirme que les dépôts sont bien à l'origine de la contamination hydrique, via la contamination du sol.

Il est à remarquer que la dose de cuivre potentiellement ingérée par Mme SINGER, à la fois par l'eau et les légumes de son potager (1 mg/kg/jour) s'avère 6,7 fois plus élevée que la recommandation de la 'DJT' (0,15 mg/kg/jour), ce qui correspond à la valeur similaire de « 6-fois plus élevée » estimée par le médecin légiste en se rapportant du moins à l'une des deux 'DJT' (0,16 mg/kg/jour) que celui-ci a retenu (l'autre étant celle de l'OMS, rapportée être égale à 0,5 mg/kg/jour, et qui n'est plus validée depuis 1998, page 12) (*page 13, 1er paragraphe, 3ème ligne*).

Ce dépassement de 6,7 fois prouve un apport excessif notable de cuivre par l'eau et les aliments du potager chez Mme SINGER, par rapport à la 'DJT' recommandée.

De plus, Mme Singer, depuis octobre 1987, est exposée de façon chronique, c'est-à-dire permanente et régulière, à cette contamination hydrique et potagère (ingestion quotidienne d'eau et de légumes contaminés).

Le Docteur KOLOPP indique que la durée de cette exposition a intéressé une période de 18 années chez Mme SINGER (*page 13, 1er paragraphe*), soit une durée 6 fois supérieure à un cas de référence (O'Donohue *et al*, 1993, 1999, et Massaro, 2002), correspondant, selon le calcul qui n'a pas été réalisé par le Docteur KOLOPP bien qu'indiquant que la victime rapportée dans ces articles scientifiques, avait ingéré une dose quotidienne moyenne de cuivre de 0,5 mg/kg pendant deux années, et de 0,9 mg/kg la troisième année (*page 10, 2ème paragraphe, 7ème et 8ème lignes*), à une dose totale cumulée excédant de 9,47 fois celle ayant provoqué la pathologie décrite (cirrhose cuivrique d'évolution gravissime puisque ayant nécessité une greffe du foie).

En appliquant le même mode de calcul, également non relaté par le Docteur KOLOPP, Madame SINGER a ingéré du cuivre à un rythme journalier près de 12 fois supérieur à celui du cas (non mentionné par le Docteur KOLOPP) d'une famille américaine intoxiquée par l'eau de boisson pendant un an et demi, décrit par Spitalny *et al* (1984) et, compte tenu du temps d'exposition (18 ans), a ingéré une dose cumulée 200 fois supérieure.

Le point capital révélé par le Docteur KOLOPP est de démontrer que Madame SINGER a absorbé plus de cuivre et pendant des durées plus longues que les quantités et les durées, tout en ne les chiffrant pas, ayant engendré des intoxications chroniques avérées.

Ceci vient grandement conforter l'acceptation d'intoxication chronique au cuivre chez Mme SINGER, absorbant une concentration totale potentielle de cuivre (avec l'eau de boisson et les légumes du potager) égale à 1 mg/kg/jour, soit une dose 6,7 fois supérieure à la « dose journalière tolérable » ou 'DJT' recommandée (0,15 mg/kg/jour), et 9,47 et 200 fois supérieure aux deux cas bien établis dans la littérature scientifique d'intoxication chronique au cuivre, seuls cas où figurent des niveaux de consommation, et ainsi d'une valeur scientifique démontrée considérable.

L'autre point important du rapport du Docteur KOLOPP est de rappeler les données des analyses sanguines pour lesquelles les parties civiles présentent des anomalies positives récurrentes en 1998 et 1999.

Le Docteur KOLOPP indique d'ailleurs dans son rapport du 18.08.2005 (page 13, 2ème paragraphe) que « *D'un point de vue toxicologique et dans le cadre d'une évaluation conservatrice, Mme Singer a donc pu être exposée à une concentration dangereuse de cuivre depuis son arrivée à la ferme en 1987.* ».

Cependant, le Docteur KOLOPP écarte cette situation puisque rapportant que « *Néanmoins, le risque toxicologique est estimé faible car il est vraisemblable que Mme Singer n'a pas ingéré de manière régulière la quantité de cuivre précédemment évaluée [1 mg/kg/jour].* » (page 13, 2ème paragraphe).

Le Docteur KOLOPP fonde son raisonnement en se basant sur deux convictions.

Premièrement, sur le fait qu'à partir de 3 mg de cuivre/litre, l'eau possède un goût prononcé, astringent et amer [saveur styptique], la rendant désagréable à la consommation; alors que dans le cas présent la concentration dans l'eau « de la purge » est égale à 11 [11,3] mg de cuivre/litre : « *Néanmoins, le risque toxicologique est estimé faible car il est vraisemblable que Mme Singer n'a pas ingéré de manière régulière la quantité de cuivre précédemment évaluée. En effet, à partir de 3 mg/L [Zacarias I et al. Chem Senses (2001) 26:85-9. Determination of the taste threshold of copper in water], l'eau possède un goût amer "métallique" prononcé, la rendant désagréable à la consommation (ici 11mg/L, dans l'eau de la purge).* » (page 13, 2ème paragraphe, 3ème à 7ème lignes).

Deuxièmement, enfin, sur le fait, selon le médecin légiste, qu'« *une eau contenant 11 mg/L provoque des symptômes cliniques à type nausées, crampes abdominales et diarrhées, or il s'agit de signes qui n'ont pas été rapportés par Mme Singer (ou M. Iltis), ni dans les documents médicaux.* » [page 13, 2ème paragraphe, 8ème à 10ème lignes], ce qui est repris de façon plus détaillée dans la conclusion du rapport médico-légal qui réfute à nouveau toute possibilité d'intoxication chronique (page 15, 1er paragraphe) puisque affirmant : « *Toutefois, les symptômes cliniques observés, le bilan échographique et les analyses biologiques réalisées, en particulier les enzymes hépatiques, ne signent pas d'intoxication au cuivre en l'état actuel des connaissances. Il est rappelé qu'une eau chargée en cuivre (aux concentrations utilisées pour l'évaluation) posséderait un mauvais goût la rendant difficile à boire et surtout provoquerait des symptômes à type de nausées, diarrhées et douleurs intestinales, c'est-à-dire des éléments cliniques non observés à ce jour.* ».

En ce qui concerne la saveur styptique de l'eau de la purge (11,3 mg de cuivre total/litre), il est à préciser que les cellules gustatives de la bouche et de l'arrière-bouche ne peuvent déceler le caractère astringent et amer du cuivre que lorsque celui-

ci est sous forme cationique ionisée  $\text{Cu}^{++}$ , c'est-à-dire sous forme soluble, et nullement lorsque le cuivre est insoluble, non ionisé et ainsi masqué aux papilles gustatives. En effet, la salive est un milieu voisin de la neutralité, son pH étant compris en moyenne entre 6,8 et 7,2 ['pH', ou 'potentiel hydrogène' ou 'logarithme décimal de l'inverse de la concentration en ions hydrogène  $\text{H}^+$ ', dominant sur une échelle graduée de 0 à 14, le caractère acide, neutre ou alcalin d'un milieu, la neutralité étant représentée par un pH de 7,0, l'acidité par un pH compris entre 0 et < 7,0, et étant d'autant plus forte que le chiffre est plus petit, et l'alcalinité par un pH compris entre > 7,0 et 14, celle-ci étant d'autant plus élevée que le chiffre est plus grand]. De ce fait, la salive ne peut mobiliser ni rendre bioaccessible le cuivre insoluble, c'est-à-dire le solubiliser. Ainsi, la perception du goût métallique du cuivre ne peut venir que du cuivre soluble. Or, dans le cas présent, cette fraction soluble est faible, puisqu'elle est égale à 0,306 mg/litre, c'est-à-dire inférieure de 3,27 fois environ à la « référence de qualité » fixée pour l'eau de boisson en France à 1 mg/litre (page 11), concentration qui n'amène à aucun goût métallique perceptible car bien inférieure au seuil moyen de perception qui varie entre 2,4 et 3,8 mg/litre [Zacariás I, Yáñez CG, Araya M, Oraka C, Olivares M, Uauy R, Chem Senses, 2001, 26, 85-89]. Aussi, l'« eau de la purge », renfermant 11,3 mg de cuivre total/litre, dont 0,306 mg/litre de cuivre soluble, ne peut communiquer aucune saveur styptique lors de sa consommation.

De ce fait, l'argument de la saveur styptique de l'eau, empêchant sa consommation, ne peut être valablement retenu.

Le médecin légiste réfute également toute éventualité d'intoxication chronique au cuivre en se basant sur le fait, selon ses dires et en ne se basant sur aucune publication scientifique précise, qu'une eau titrant 11,3 mg/litre, provoquerait des symptômes cliniques saillants et amènerait à un bilan biologique significatif de cette pathologie (nausées, crampes abdominales, diarrhées, douleurs intestinales, enzymes hépatiques sériques augmentés) qui, selon le médecin légiste, n'auraient pas été observés, rapportés, décrits ou constatés chez Mme SINGER, ni chez M. ILTIS (page 22).

Or, il a été rapporté précédemment que, si la symptomatologie gastro-intestinale était la plus courante dans l'intoxication chronique au cuivre, elle n'était pas systématiquement présente (pages 9, 15) à la suite de la consommation d'eau de boisson contaminée comme le rapporte, au contraire, le Docteur KOLOPP. En effet, l'étude détaillée des publications scientifiques de la littérature, reflétant « l'état actuel des connaissances », montre bien, chez l'Homme adulte (et non chez l'animal de laboratoire), tout particulièrement avec une eau renfermant 12 mg de cuivre/litre (très proche de l'eau de la ferme titrant 11,3 mg/litre) et décrite par le Docteur KOLOPP comme amenant à des symptômes gastro-intestinaux qui font défaut chez les résidents de la ferme, que ces symptômes gastro-intestinaux sont, non seulement inconstants, mais faiblement à moyennement présents après consommation d'eau de boisson polluée par le cuivre, puisqu'ils ne surviennent qu'entre 15 à 54% des cas environ, et encore de façon précoce, sur une période d'environ quatre semaines, du fait de phénomènes adaptatifs qui apparaissent par la suite, où alors ces symptômes s'estompent ou même disparaissent tout en continuant l'ingestion de l'eau polluée.

Ainsi, une étude statistique portant sur 60 femmes recevant trois doses de sulfate de cuivre (soluble) dans l'eau de boisson (0, représentant les témoins, 1, 3 ou 5 mg/litre) pendant deux semaines, montre une augmentation significative des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) égale respectivement à 5%, 8%, 23% et 22%, c'est-à-dire que respectivement aucun trouble gastro-intestinal n'est constaté dans 95%, 92%, 77% et 78% des cas [Pizarro *et al*, 1999]. La diarrhée ne

représente que quelques cas, et disparaît alors en quelques jours, du fait d'une adaptation de l'organisme, si bien qu'aucune corrélation n'existe entre la concentration en cuivre dans l'eau de boisson et la diarrhée.

Une autre étude réalisée sur 1365 adultes répartis au hasard et analysés statistiquement en double aveugle avec quatre doses de sulfate de cuivre (< 0,01 : témoins, 2, 4 ou 6 mg/litre) et réalisée sur une période de 2 mois (63 jours), a mis en évidence que les symptômes gastro-intestinaux étaient révélés cumulativement dans 15,53% des cas, que le risque d'apparition des symptômes augmentait avec la teneur en cuivre de l'exposition, mais décroissait ensuite avec le temps du fait d'une adaptation de l'organisme, et que les femmes étaient plus sensibles que les hommes dans l'apparition de ces symptômes, mais seulement sur une période de quatre semaines, du fait de phénomènes adaptatifs survenant par la suite [Araya *et al*, 2004].

Enfin, une étude [Olivares *et al*, 2001] portant sur 61 sujets (30 hommes et 31 femmes) répartis en lots de quasiment de 10 personnes, mais moins significative puisque n'intéressant que des périodes d'expositions courtes (une dose par semaine, mais répétée de façon graduelle les autres semaines après une période d'abstinence) et avec de doses faibles de 0,2 litre seulement à chaque expérimentation de solutions de sulfate de cuivre dans l'eau purifiée à 0 (témoins), 2, 4, 6, 8, 10 et 12 mg de cuivre/litre, montre que les nausées, les vomissements et la diarrhée n'apparaissent qu'à un pourcentage cumulatif respectivement de 54,09%, 11,48% et 1,64%. Le pourcentage spécifique non cumulatif de la présence de symptômes gastro-intestinaux suivant les différentes concentrations de cuivre est respectivement de 0%, 0%, 9,43%, 12,28%, 22,03%, 21,05%, et 29,79% pour la dose de 12 mg/litre, c'est-à-dire que, respectivement aucun symptôme n'apparaît dans 100%, 100%, 90,57%, 87,72%, 77,97%, 78,95%, et 70,21% (eau à 12 mg/litre) en fonction de chaque concentration absorbée. Ces expérimentations ont été réalisées également avec du jus d'orange (et non d'eau) supplémentée en cuivre dans les mêmes conditions que précédemment. Les résultats montrent un effondrement de l'apparition des symptômes gastro-intestinaux, puisque de façon cumulative, ceux-ci ne sont plus que de 18,03% (alors qu'ils étaient de 54,09% avec l'eau). Les auteurs précisent que la "concentration la plus basse sans effet indésirable (gastro-intestinal) observé" (ou « LOAEL » : 'Lowest Observed Adverse Effect Level') est de 8 mg de cuivre/litre lorsque le cuivre est distribué dans du jus d'orange, et de 4 mg/litre lorsqu'il est distribué dans l'eau. Le Docteur KOLOPP fait référence à cette dernière valeur et à cette publication (*page 9, 1er paragraphe, 6ème à 11ème lignes*), en rapportant d'ailleurs, par erreur, l'abréviation 'LOEL' au lieu de 'LOAEL', mais sans nullement considérer les résultats de la symptomatologie gastro-intestinale, et sans s'alerter de la fréquence faible suivant les concentrations en cuivre, quand bien même cette publication ne corresponde pas à une étude spécifique de l'intoxication chronique au cuivre.

Ainsi, l'argument à lui seul de l'absence de symptômes gastro-intestinaux rapportée par le médecin légiste avec une eau à 11,3 mg de cuivre/litre chez les habitants de la ferme de Niederwyhl (*page 22*), ne peut aucunement être retenu comme excluant toute intoxication au cuivre.

D'autre part, le médecin légiste affirme que les « *crampes* » (celles-ci sont douloureuses) « *abdominales* » (*page 22*) ou que les « *douleurs intestinales* » sont des éléments cliniques qui n'ont pas été rapportés ni observés (donc absents) chez les victimes (*page 22*). Comme, selon le médecin légiste, ces douleurs sont associées à une

symptomatologie d'« intoxication au cuivre » (sans citer d'ailleurs le mot 'chronique'), celui-ci conclut, du fait de leur inexistence rapportée, à l'absence de toute intoxication chez les résidants de la ferme (page 22).

Or, le dossier montre pourtant chez les victimes, lors d'examens médicaux réalisés auprès de divers praticiens, du moins chez Mme SINGER, et selon la description des pièces de la procédure rapportée par le médecin légiste lui-même, des douleurs abdominales ou intestinales sous la forme d'une colopathie spasmodique (page 2, 3ème paragraphe, 2ème ligne) qui amène effectivement à des douleurs abdominales, à des douleurs épigastriques et à une duodénite érosive, qui sont bien évidemment douloureuses (page 2, 4ème paragraphe en entier), et à des douleurs de l'hypochondre droit avec spasmes (qui sont douloureux) et gastrite (page 3, dernier paragraphe, 4ème et 5ème lignes). De plus, selon les plaintes de Mme SINGER transcrites également dans le rapport médico-légal, on note de même des douleurs épigastriques, avec duodénite, oesophagite et troubles gastriques (page 7, 3ème et 4ème lignes). Enfin le médecin légiste, lors de l'analyse des pathologies médicales de la victime, rappelle encore ces symptômes douloureux abdominaux ou intestinaux (colopathie spasmodique, duodénite érosive, douleurs épigastriques et de l'hypochondre droit) [page 8, 2ème paragraphe, 4ème et 5ème lignes],

Cependant, bien que ces symptômes gastro-intestinaux soient ainsi rapportés par le médecin légiste, qui de ce fait ne les ignorait nullement, celui-ci, au lieu de les discuter, les oublie subitement, et même les nie dans sa discussion et dans sa conclusion puisque affirmant paradoxalement que ces éléments gastro-intestinaux douloureux « n'ont pas été rapportés par Mme Singer (ou M. Ilitis), ni dans les documents médicaux » (page 13, 2ème paragraphe ; page 22), ni « observés à ce jour » (page 15, 1er paragraphe ; page 22), confortant ainsi son opinion d'absence de toute intoxication. Or, dans le cas présent, les douleurs abdominales et intestinales, qui sont bien réelles chez les habitants de la ferme puisque effectivement rapportées par les plaignants ainsi que par les dossiers médicaux, sont d'un intérêt symptomatologique essentiel à considérer, si bien qu'ils ne peuvent nullement être exclus.

La prise d'"aspirine" rapportée par le Docteur KOLOPP comme étant « susceptible d'induire une symptomatologie digestive similaire à celle décrite par Mme Singer » (page 14, 1er paragraphe, 2 premières lignes), si elle peut effectivement majorer (et non créer) une duodénite érosive et des douleurs épigastriques, ne peut être responsable de l'ensemble de la pathologie digestive de l'intéressée, et en particulier de la colopathie spasmodique douloureuse et de l'origine de la duodénite érosive, le cuivre cationique cuprique  $\text{Cu}^{++}$  soluble étant corrosif, érosif (page 9). et irritant pour les muqueuses.

De plus, le bilan biologique montre, chez Mme SINGER et chez M. ILTIS, au niveau du sang, des anomalies cupriques récurrentes positives (pages 16, 17, 18, 22) qui ne correspondent pas à un bilan ne signant pas d'intoxication chronique au cuivre comme ceci est pourtant rapporté par le médecin légiste (page 22). Il en est de même pour les cheveux (page 17).

Enfin, le bilan biologique des enzymes hépatiques au niveau du sang, qui est normal chez Mme SINGER, ne peut, contrairement au rapport médico-légal, aucunement constituer un argument pour écarter une intoxication chronique au cuivre. En effet, la littérature montre que très souvent ces lésions hépatiques sont absentes de la pathologie chronique, ne pouvant ainsi conduire à un tel bilan enzymatique hépatique positif [Araya M, Olivares M, Pizarro F, Méndez MA, González M, Uauy R, J. Nutr, 2005, 135, 2367-2371].

L'analyse du dossier montre à l'évidence que Mme SINGER a été exposée, par l'intermédiaire des sols contaminés de son exploitation, à un apport excessif de cuivre par l'eau et les légumes consommés du potager, de façon répétée, constante, et journalière depuis octobre 1987, à une dose dépassant de 6,7 fois la 'DJT' (page 21), dose qui nécessite d'être respectée dans le temps, ne supportant que quelques fluctuations sporadiques et rares, afin d'assurer l'innocuité du toxique (cuivre) sur de longues périodes de temps (page 13) comme c'est ici justement le cas, et contrairement au rapport médico-légal qui considère cette situation comme non vraisemblable (page 22).

Cette exposition excessive au cuivre, répétée sur une très grande période de temps, respectivement 6 et 12 fois supérieure à deux cas de la littérature où l'intoxication chronique au cuivre a été formellement établie, a conduit les résidents de la ferme de Niederwyhl à ingérer des doses cumulées de cuivre respectivement 9,47 et 200 fois supérieures à ces deux cas de référence (page 21), et à développer une intoxication chronique au cuivre.

Il est à souligner par ailleurs que les sols, à l'origine de la contamination cuivrique, sont d'ailleurs toujours contaminés comme le prouve la mort récente de moutons dont les experts (GK, JPC, AL) ont constaté sur le terrain (05.10.2006) une dépouille nouvelle (peau et laine).

L'expertise du Docteur KINTZ est conforme aux données scientifiques contemporaines. Cependant, dans le cas de l'analyse des cheveux il se pose, plus que dans la plupart de tout autre dosage, la question et la validité des teneurs de référence standard.

En effet, les comparaisons devraient s'effectuer par rapport à des individus appariés (individus aussi proches que possible des parties civiles et ne différant d'eux que par le fait qu'ils n'ont pas consommé l'eau ni les produits de la ferme), mais il faut reconnaître que cette procédure est très lourde, et même quasiment insurmontable et, compte tenu des dates tardives des analyses (juillet 2005), non justifiée. En effet, l'expertise du docteur KINTZ a comme défaut d'avoir été conduite après que Madame SINGER et M. ILTIS aient suivi des traitements médicaux de décontamination.

Cependant le point important révélé par l'analyse des métaux dans les cheveux est de mettre en évidence une diminution très importante du titre en métaux consécutif au traitement médical de décontamination chez Madame SINGER, et dans une moindre mesure, chez M. ILTIS (pages 17, 18).

La recherche de composés "dithiocarbamiques" dans les cheveux était probablement inutile, compte tenu de ce que les chances de ces composés d'arriver comme tels dans les cheveux à l'issue d'une ingestion sont pratiquement nulles.

**« 9°/ Déterminer le traitement médical susceptible d'être mis en œuvre pour assurer la guérison des victimes susceptibles d'avoir été empoisonnées »**

En toxicologie clinique, les métaux peuvent être 'détoxifiés', soit en empêchant leur absorption par l'organisme, comme par exemple le traitement au zinc dans le cas de l'intoxication cuivrique, mais ce traitement est actuellement le plus souvent délaissé, ou mieux, par chélation ('complexation') au moyen de chélateurs qui donnent avec les

métaux, dont le cuivre, des complexes où le métal est dissimulé, stables, solubles, non ionisés et de ce fait non toxiques, éliminés par les urines.

Deux chélateurs en particulier sont réputés efficaces dans l'intoxication par le cuivre, la 'pénicillamine' et l'"EDTA'.

La 'pénicillamine' ('D-pénicillamine', 'diméthyl-cystéine', 'mercapto-D-valine', 'β-thiovaline' ou "cuprimine"), favorise grandement l'élimination du cuivre par les reins. Cependant, cette spécialité pharmaceutique ne fait plus partie de la pharmacopée française en tant que chélateur, en particulier du fait des nombreux effets secondaires indésirables qu'elle entraîne (hypersensibilité, troubles hématologiques graves, urticaire, fièvre, maladies auto-immunes redoutables, essentiellement), et elle reste formellement contre-indiquée en cas de myasthénie (fatigue). Ce médicament a été utilisé dans la maladie de Wilson, mais son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France ne concerne qu'exclusivement le traitement de certains types de polyarthrite, et ceci sous surveillance médicale étroite.

Le "dérivé calcique et disodique de l'acide éthylène diamine tétracétique" ou 'EDTA Ca Na<sub>2</sub>' ('calcium édétate de sodium' ou 'calcitétracémate disodique' ou "versénate"), est très efficace dans l'élimination de certains métaux (surtout cuivre et mercure).

Il figure à la pharmacopée française, mais uniquement sous la forme de distribution par voie parentérale (voie intraveineuse), les formes orales (comprimés, gélules... par exemple) étant exclues et non commercialisées, car ne bénéficiant pas de l'agrément d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

En effet, le traitement par voie orale, et plus encore sans éviction de la contamination avec le toxique, est déconseillé en raison d'un risque accru d'absorption digestive du métal toxique et d'une augmentation de son accumulation, ce qui est l'inverse de l'effet recherché.

En France, son utilisation ne peut se faire que sous surveillance médicale stricte, en particulier en milieu hospitalier, du fait qu'elle peut conduire à des effets secondaires pouvant être graves, en particulier à une insuffisance rénale et à des troubles circulatoires. Les dosages urinaires du métal éliminé, comme le cuivre par exemple, permettent de suivre l'efficacité du traitement et présentent l'avantage de pouvoir poser le diagnostic de l'intoxication dans les cas difficiles. C'est la raison pour laquelle, en milieu hospitalier, les dosages urinaires sont constamment pratiqués.

Cependant, il est spécialement à souligner que l'élimination est limitée aux cinq premiers jours du traitement. C'est pourquoi il faut pratiquer plusieurs cures, d'autant que le chélateur élimine également les métaux de grande importance physiologique, comme par exemple le magnésium ou le zinc. Il convient donc de ménager en plus les pertes en ces métaux indispensables à l'organisme en observant des périodes de repos de sept jours entre deux cures thérapeutiques pour permettre la reconstitution des réserves métalliques endogènes. En utilisation prolongée, l'"EDTA calcique disodique" peut conduire à des troubles de carence en métaux essentiels à l'organisme et ainsi à des troubles fonctionnels multiples.

Le traitement par ce chélateur conduit également à un effet hypotenseur par séquestration d'une partie du calcium de l'organisme, mais cet effet ne se prolonge pas en général quelque temps après l'arrêt de la cure. Aussi, il n'est pas surprenant que le

retour à la normale (depuis le 08 juin 2006) de l'hypertension modérée dont Mme SINGER souffrait, ait été constaté par le Docteur PERRUT (certificat du 21 juillet 2006), à la suite d'un traitement par voie orale par l'"EDTA" entrepris environ à la fin du mois de mai 2006, et suivi également par M. ILTIS.

Ce traitement par voie orale (sous forme de gélules en général, dosées à 0,25 g d'"EDTA") a été entrepris de leur plein gré par Mme SINGER et M. ILTIS, puisque la forme orale n'existe pas en France en milieu pharmaceutique et qu'ainsi ce traitement ne peut être prescrit par un médecin. En général, la dose adoptée est de 1 g par jour, en 4 prises espacées.

Ce type de produit à visée humaine n'est disponible que dans des pays étrangers (Suisse, Allemagne, Belgique, USA...) qui n'apportent le plus souvent aucune garantie sur la composition exacte du produit.

Or celle-ci est très importante en médecine humaine, puisque seule la forme 'calcique et disodique de l'EDTA' ("EDTA Ca Na<sub>2</sub>") permet la meilleure 'complexation' des métaux (cuivre) tout en protégeant le plus possible l'organisme de la séquestration intense et dangereuse des autres métaux indispensables au bon fonctionnement des cellules, alors que l'"EDTA disodique" ('tétracémate disodique', "EDTA Na<sub>2</sub>") est un chélateur puissant du calcium indispensable à l'organisme, et bien moindre des métaux, utilisé quasi uniquement dans l'intoxication gravissime par la digitaline (poison cardiotonique) et ceci sous surveillance médicale intensive.

Enfin, la forme acide libre, non complexée au calcium ni au sodium ("EDTA"), est très avide de métaux, dont le calcium qui risque de s'effondrer avec des conséquences néfastes, et présente en plus une action irritante au niveau gastrique et intestinal ; aussi il est proscrit de la pharmacopée.

De toute façon, tout traitement à visée médicale humaine par ce chélateur ne peut en aucun cas être continu, comme cela est pourtant recommandé par certaines maisons de distribution étrangères, mais doit être conduit par intervalles de quelques jours, le nombre de traitement par an ne devant pas dépasser trois au maximum, soit intéresser au total une période annuelle de 15 jours. De plus, il ne doit pas être renouvelé pendant de nombreuses années.

Bien entendu, le traitement doit être accompagné de précautions alimentaires quant à la consommation d'aliments contenant du cuivre (abats, mollusques et crustacés marins, chocolat, graines sèches, noix, chocolat, thé, café...).

Toutefois, le meilleur traitement consiste à éradiquer la source de contamination cuivrée.

En effet, comme ceci a été relaté précédemment (page 10), les symptômes de l'intoxication chronique au cuivre (sauf dans le cas de cirrhose hépatique), disparaissent peu de temps (1-3 mois) après l'arrêt de l'exposition, comme le mentionne la littérature dans de nombreux cas chez l'animal et, spécifiquement chez l'homme (Spitalny *et al*, 1984 ; Eife *et al*, 1999 ; Gunay *et al*, 2006).

Cependant certaines études mentionnent chez le rat, et pour des expositions de courte durée, que la rémission par diète peut demander 15 semaines [Haywood S, J Comp Pathol, 1980, 90, 217-232 ; Haywood S, J Pathol, 1985, 145, 149-158].

L'éradication de la source de contamination par le cuivre demande deux approches.

La première consiste à réaliser une installation correcte au niveau du captage de l'eau, celle-ci ruisselant actuellement sur la terre qui est la source de la contamination. Il semble donc nécessaire d'isoler du sol ce captage des eaux, ce qui pourrait être facilement réalisé par la mise en place judicieuse d'une dalle en béton 'isolante' et de canalisations assurant l'étanchéité de l'ensemble. Dans un deuxième temps, il apparaît nécessaire de nettoyer profondément, par des moyens non seulement mécaniques, mais également chimiques, les différentes canalisations afin d'éliminer les dépôts de contamination qui sont nombreux, ou de remplacer les anciennes canalisations en utilisant des matériaux non sensibles aux corrosions ('polyéthylène réticulé' ou 'PER' par exemple).

Dans un deuxième temps, il semble indispensable de réhabiliter le sol contaminé, par 'remédiation' chimique, ce qui apparaît être le moins coûteux et le plus rapide, en effectuant différents essais sur des parcelles réduites avant de définir un protocole d'ampleur, ou éventuellement par 'remédiation biologique', mais demandant beaucoup plus de temps et d'un coût élevé, voire éventuellement par une dépollution mécanique en cas d'échec des autres procédés.

Cette 'remédiation' pourrait être basée sur un apport régulier de matière organique et de substances chimiques pouvant diminuer la mobilité et la biodisponibilité du cuivre et son transfert dans l'eau, les végétaux et les animaux. Il serait nécessaire d'effectuer un suivi des taux de cuivre dans l'environnement et les animaux tels que les moutons avant et après la mise en œuvre de cette 'remédiation'.

**«10°/ Dire si elles [les victimes] souffriront de séquelles et dans l'affirmative, les décrire »**

Dans la mesure où, du moins selon les documents qui nous ont été transmis, il n'a pas été mis en évidence de symptômes systémiques fonctionnels d'organes, comme en particulier le foie dont l'échographie et les marqueurs enzymatiques rapportés dans le dossier ne témoignent d'aucune pathologie hépatique avérée, tous les troubles présentés par Mme SINGER ne présentent aucun caractère de gravité ou d'inquiétude pour le futur.

Ils ne sont de ce fait aucunement susceptibles de conduire à des séquelles quelconques dans le temps.

Ils devraient d'ailleurs s'amender sur environ une période d'un à trois mois au plus, à la cessation de l'exposition cuivrique de contamination.

Cependant, le niveau d'inquiétude et d'incertitude engendré par la situation, sur une très longue durée, est de nature à pouvoir laisser des traces psychiques.

**«11°/ Dire si de nouveaux prélèvements et de nouvelles analyses sont envisageables et si oui, lesquelles »**

Actuellement, il n'apparaît pas que de nouveaux prélèvements, tant d'eau, de sol, que de dépôts dans les canalisations soient utiles à réaliser, car ils ne donneraient pas d'éléments nouveaux de réponses.

Cependant, la surveillance médicale de Mme Anne-Marie SINGER et de M. Frédéric ÎLTIS est nécessaire à titre de précaution, en particulier au niveau hépatique

(la cirrhose demeurant le seul symptôme préoccupant dans l'intoxication cuivrique mais dont la survenue est peu probable puisque les marqueurs hépatiques analysés sont restés normaux sur une grande période de temps), nécessitant de contrôler les marqueurs sanguins hépatiques avec échographie hépatique, ainsi que l'élimination urinaire du cuivre, chaque année pendant cinq ans, puis ensuite tous les cinq ans.

Dans le cadre de cette surveillance, il serait intéressant de réaliser chez Mme SINGER et M. ILTIS, un dosage du glutathion sanguin (glutathionémie), qui joue un rôle majeur de protection contre le stress oxydatif, décrit en particulier chez Mme SINGER par le Docteur SPINDLER en 2003 (page 16).

En effet, il est bien établi que le glutathion est un puissant anti-oxydant cellulaire qui contrôle et limite la production des radicaux libres oxydatifs cytotoxiques, du fait de son couple oxydo-réducteur 'glutathion réduit' (GSH)/'glutathion oxydé' (GSSG).

Une déficience en glutathion sanguin (se traduisant par une diminution de la glutathionémie) augmente par exemple les altérations cellulaires oxydatives et de ce fait la cytotoxicité (toxicité cellulaire) au niveau de nombreux tissus, par stress oxydatif non contrôlé.

Les causes de cette déplétion sont variées, mais cette analyse (glutathionémie) serait d'autant plus importante à réaliser puisqu'en toxicologie il est bien établi que les métaux de transition (cuivre, cadmium, mais non les métaux lourds comme le mercure ou le plomb), lorsqu'ils s'accumulent dans l'organisme, même à doses faibles, sont capables d'induire une déperdition en glutathion (Kawata M, Suzuki KT, Toxicol Lett, 1983, 15, 131-137 ; Li W, Kagan HM, Chou IN, Toxicol Appl Pharmacol, 1994, 126, 114-123 ; Freedman JH, Ciriolo MR, Peisach J, J Biol Chem, 1989, 264, 5598-5605).

Une thérapeutique adaptée (*N*-acétylcystéine, silymarine par exemple), visant à rétablir les taux normaux en glutathion, conduit en général à un état d'équilibre initial ou satisfaisant.

**«12°/ Dire si l'exhumation et l'autopsie de Madame Marie-Jeanne SINGER, décédée le 1<sup>er</sup> octobre 1992, apparaissent indispensables et, dans l'affirmative, établir un pré-rapport à cette fin afin que les opérations d'expertise complémentaires puissent être diligentées dans les meilleurs délais »**

L'exhumation et l'autopsie de Madame Marie-Jeanne SINGER (décédée le 01.10.1992), mère de Mme Anne-Marie SINGER, ne sont susceptibles d'amener à aucun élément nouveau et sont de ce fait sans utilité scientifique.

En effet, les analyses post mortem effectuées après une longue période de plus de 14 ans d'ensevelissement, ne pourraient être interprétées que sans aucune rigueur scientifique, puisqu'aucun rapport scientifique ne concerne le devenir du cuivre sur un cadavre, comme le métabolisme ou les réactions enzymatiques de la flore microbienne, la déperdition de l'eau, le dessèchement du corps, la putréfaction, ou la réduction à l'état de squelette où alors seuls les os et les poils seraient disponibles, mais ces prélèvements ne seraient alors d'aucune utilité puisque la répartition et le devenir du cuivre après la mort sont totalement inconnus dans la charpente osseuse et les phanères. La question des valeurs de référence restera posée et demeurera insurmontable.

De ce fait les interprétations seraient confuses, voire inextricables, et dénuées de toute valeur.

De plus, même si les analyses s'avéraient positives, elles n'apporteraient pas de données nouvelles sur le fait que les habitants de la ferme ont consommé de l'eau et des légumes contenant du cuivre et s'en trouvent incommodés jusqu'à présenter une intoxication chronique au cuivre.

### «13°/ Faire toute observation scientifique utile à la manifestation de la vérité »

Dans les conditions physicochimiques de l'eau consommée à la ferme de Niederwyhl, la forme sous laquelle le cuivre se trouve dissous dans l'eau est l'ion cuivrique  $\text{Cu}^{++}$ .

Cependant, dans les très petites particules contenues dans cette eau (colloïdes insolubles), il existe d'autres statuts dont la particularité est d'être réversible et de libérer les ions  $\text{Cu}^{++}$  sous l'effet d'un stress acide (conditions gastriques), salin ou complexant (conditions de cuisine). Par conséquent, comme les colloïdes sont ingérés en même temps que l'eau car ils n'en sont pas séparables par décantation, le cuivre qu'ils portent est de nature à être engagé dans les processus métaboliques au même titre et sous la même forme que les ions  $\text{Cu}^{++}$  initialement dissous.

Il a été caractérisé au site des "Buissonnets", situé en-dehors de l'exploitation de Mme SINGER, au niveau des sédiments de la fontaine, des sulfures de cuivre de type 'covellite' dont l'analyse morphométrique indique qu'ils ont poussé à même la fontaine, en milieu réducteur.

Dans cette même fontaine, il a été aussi analysé des débris de crustacés ou de larves d'insectes également chargés en cuivre au niveau des protéines constitutives.

Or, dans le contexte régional, les sulfures de fer, qui sont absents ici au niveau de la fontaine, auraient dû pousser les premiers sous ce régime, ce qui indique que l'eau parvenant à la fontaine des "Buissonnets" était anormalement chargée de cuivre, par rapport au fer, sous une forme qui permet la combinaison de l'ion cuivrique à l'ion sulfure ; le même raisonnement s'applique aux protéines des débris des crustacés ou d'insectes, normalement exempts de cuivre détectable par la méthode utilisée.

De ce fait, l'épandage du cuivre ne concerne pas que l'exploitation de Mme SINGER (ferme de Niederwyhl).

Des valeurs de 570 et 625 ppm de cuivre dans les foies de deux moutons, et des valeurs de 22,8 ppm de cuivre dans un échantillon d'herbe, révèlent avec certitude une toxicité avérée du cuivre.

En effet, on considère que les valeurs limites dans le foie des moutons ne doivent pas dépasser 400 ppm (= mg/kg de matière sèche [MS]). Dans les fourrages, des valeurs supérieures à 15 mg/kg MS sont considérées comme à risques toxiques. Cette toxicité varie toutefois selon le type des animaux (race, âge) et leur état nutritionnel, notamment les apports alimentaires en oligo-éléments, tels que zinc, molybdène et soufre. Cependant, le mouton est l'animal domestique le plus sensible à la toxicité du cuivre.

Les conclusions des spécialistes de l'École Nationale Vétérinaire de Giessen, qui sont basées sur les mêmes valeurs que ci-dessus, sont entièrement fondées. Sur le plan

clinique, l'évolution de l'intoxication chronique est un peu particulière par rapport aux descriptions classiques chez les ovins, où sont décrits généralement des ictères (coloration jaune des muqueuses) liés à la toxicité du cuivre pour les globules rouges et le foie. Dans l'exploitation de Mme SINGER, ces troubles ont été peu observés : ils peuvent toutefois être discrets et peu visibles, notamment avec des doses relativement faibles, mais sur un temps long, ce qui était le cas.

En ce qui concerne la contamination des sols par le cuivre, le Docteur KOLOPP suit, page 4; le rapport d'expertise de l'un de nous (cote 'D3320') : un sol non contaminé contient moins de 15 mg de cuivre/kg.

Ainsi, des valeurs de cuivre au-dessus de 15 mg/kg dans les sols de pâture signifient un apport exogène de cuivre.

Pour les effets sur les moutons, le Docteur KOLOPP (page 7) admet la confirmation de l'intoxication chronique au cuivre en 1996 : brebis et herbe de pâturage. Il décrit la crise hémolytique et l'anémie hémolytique. Il précise que « le dosage de cuivre hépatique [ovin] de 500 à 1000 ppm, voire plus, exprimé par rapport à la matière sèche, signe une intoxication au cuivre ».

Ainsi, l'expertise du 18 août 2005 du Docteur KOLOPP rejoint l'avis du 10 mai 1996 (cote 'D3320'). Ces conclusions, fondées, sont basées sur des valeurs limites du même ordre présentées plus haut.

Des quantités de cuivre dans une pâture (20 à 30 kg environ) peuvent suffire pour la rendre toxique, en particulier pour les ovins, sur une longue période.

Ceci est dû notamment à la forte sensibilité des ovins par rapport aux autres espèces animales.

La présence de deux bouteilles en matière plastique contaminées de traces de fongicides "dithiocarbamates", et découvertes en des points significatifs et stratégiques du parcours de l'eau, témoigne très certainement d'un acte volontaire d'empoisonnement délibéré des parties vitales de la ferme.

Dans ce cas, le ou les auteurs devaient avoir une connaissance très précise des lieux, ainsi que des caractéristiques des produits.

La contamination volontaire du système hydrique par des sels de cuivre est établie.

Cependant, la présence, à l'origine, de fongicides de type "dithiocarbamates", n'est qu'une hypothèse, bien que fort probable, établie à partir d'un niveau plus élevé que la normale, de "disulfure de carbone" ( $CS_2$ ) dans deux flacons en plastique. Il se trouve que ces deux bouteilles étaient "curieusement disposées" sur le parcours de l'eau d'alimentation de la ferme, l'une étant enterrée à l'endroit précis de la résurgence utilisée pour l'eau d'alimentation.

Deux éléments cependant conduisent à ne pas pouvoir établir avec certitude l'apport initial des "dithiocarbamates" :

- a- ils sont biodégradables et les autres traceurs de leur présence ne sont plus détectables par l'analyse (éthylène thiourée notamment),
- b- le "disulfure de carbone", seul témoin actuel, peut aussi être produit naturellement par des bactéries du sol, lorsque les conditions s'y prêtent (anaérobies).

Les "dithiocarbamates", très peu solubles dans l'eau, peu rémanents dans l'environnement (persistance de 10 à 20 jours) et chez l'homme (plus de 90% de la dose ingérée étant éliminée en 24 heures) sont essentiellement utilisés comme fongicides (dénommés aussi 'anticryptogamiques' ou 'antimycosiques') et comme agents de vulcanisation dans l'industrie du caoutchouc [Niesink RJM, de Vries J, Hollinger MA, Toxicology. Principles and Applications, CRS Press, Inc, Boca Raton, New York, London, Tokyo, 1996 ; Viala, Botta, 2005].

Ils sont couramment employés, par excellence, en agriculture et en horticulture, depuis plus de soixante dix ans (1935) [Ballantyne B, Marrs T, Turner P, General and Applied Toxicology, The MacMillan Press, Ltd, London, Basingstoke, New York, 1995 ; Hayes AW, Principles and Methods of Toxicology, 3rd edition, Raven Press, Ltd, New York, 1994], ainsi qu'en arboriculture. Quelques uns d'entre eux sont utilisés comme insecticides, rodenticides (lutte contre les rongeurs), molluscicides (lutte contre les escargots et les limaces), algicides, bactéricides (biocides) et désinfectants [Derelanko MJ, Hollinger MA, CRC Handbook of Toxicology, CRC Press, Inc, Boca Raton, New York, London, Tokyo, 1995] et d'autres encore comme herbicides [Sullivan JB Jr, Krieger GR, Hazardous Materials Toxicology, Clinical Principles of Environmental Health, Williams and Wilkins, Baltimore (USA), Hong Kong, London, Munich, Philadelphia, Sydney, Tokyo, 1992 ; Bismuth *et al*, 2002] ou comme nématocides (lutte contre les vers) [Sullivan Jr, Krieger, 1992].

En France, les "dithiocarbamates" représentent la famille de produits antifongiques la plus utilisée, en agriculture, et plus spécialement en viticulture et arboriculture [Testud F, Garnier R, Delemotte B, Toxicologie Humaine des Produits Phytosanitaires. Tome I : Principes Généraux, Insecticides, Fongicides et Fumigants, Éditions Eska, Paris, 2000]. À cet égard, leur utilisation comme répulsif pour les oiseaux est du domaine anecdotique, contrairement à l'affirmation du Docteur KINTZ (rapport du 03.01.2005, page 3, avant dernier paragraphe : « *Ces produits [Mancozeb, Maneb, Zineb, Ziram, Thiram, qui sont tous des "dithiocarbamates"] sont essentiellement utilisés pour repousser les oiseaux.* »)].

Il n'est pas possible de prouver que le cuivre a été épandu sous la forme de sulfate (l'ion initial associé au cuivre ne pouvant être retrouvé). Si du 'sulfate de cuivre' est épandu, il est immédiatement dissocié en anion sulfate ( $\text{SO}_4^{--}$ ) et cation cuivrique ( $\text{Cu}^{++}$ ).

Or, les sulfates trouvés par analyse peuvent avoir de multiples autres origines, et les sulfates apportés par l'épandage sont rapidement emportés et évacués par l'eau (pluies).

Aussi, pour les sulfates, des analyses effectuées longtemps après l'épandage ne sont pas significatives.

Il n'en est pas de même pour le cuivre, beaucoup plus fixé par le sol.

L'atome de cuivre est un élément stable de la croûte terrestre, donc rémanent, mais sous différentes formes (« rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme », Lavoisier).

Ses différentes formes sont plus ou moins stables, mais le passage d'une forme à l'autre est toujours réversible, selon les conditions :

-a) dans le sol

À l'état naturel, le cuivre est généralement inclus dans des structures cristallines (peu mobilisables). Il est aussi un des rares éléments à exister naturellement sous forme métallique (Cu). Le cuivre mobile et toxique est sous forme ionisée (cuivrique  $\text{Cu}^{++}$ , et plus rarement cuivreux  $\text{Cu}^+$ ). Dans la forme commerciale des sels de cuivre, obtenue

par l'industrie chimique, le cuivre est généralement sous la forme cationique  $\text{Cu}^{++}$ . Un sel de cuivre soluble, au contact du sol, va immédiatement être ionisé par l'eau sous forme de  $\text{Cu}^{++}$ .

À ce stade, le cuivre est assez fortement fixé par l'humus du sol sous forme complexe (cuivre chélaté) par l'établissement de liaisons avec différentes formes de l'azote organique (diamines, orthophénanthroline...) ou ammoniacal.

Il sera aussi stabilisé par la formation de deux autres complexes minéraux peu solubles : formation d'oxydes de cuivre au contact de l'air, formation de carbonates en liaison avec des carbonates du sol.

Parmi tous les métaux "de transition" (cuivre, cadmium...) et les métaux "lourds" (mercure, plomb...), le cuivre est considéré comme étant celui le plus fixé aux particules du sol et aux sédiments de l'eau (donc le moins disponible sous la forme soluble toxique).

Il est donc fortement bio-accumulable sur les sols et « ne voyage pas très loin ».

Il peut persister, suivant les caractéristiques et les conditions de l'environnement, pendant de nombreux mois après son épandage, et même d'années, voire même indéfiniment.

Cependant, l'état fixé n'est pas irréversible, un passage à l'état ionisé est possible, notamment dans des conditions de pH acide du sol, ou de lixiviation par une eau « agressive » (eau de pluie ou eau de source peu minéralisée).

Ce sont ces composés solubles du cuivre qui forment la plus grande menace pour la santé humaine.

Le cuivre ne se détruisant pas dans l'environnement, il peut s'accumuler dans les plantes et les animaux qui s'en nourrissent, quand il est présent dans le sol en quantité trop importante.

Sur les sols riches en cuivre, seul un nombre limité de plantes survivent ou ne font que végéter en devenant improductives, comme le prouve le peu de diversités des plantes et leur croissance déficiente près des industries ou mines rejetant du cuivre.

Lors de leur visite sur le terrain (05.10.2006), les experts (GK, JPC, AL) ont constaté un développement très altéré, voire rachitique, des arbres plantés par Mme SINGER après son arrivée à la ferme, intéressant tant des arbres fruitiers, dont un noyer, devenus improductifs, que des arbres d'ornement, certains arbres étant même morts (complètement desséchés).

Le cuivre en excès peut encore ralentir, voire interrompre, l'activité des sols, car il influence de façon négative l'activité des micro-organismes et des invertébrés, en particulier des vers de terre, si bien que la décomposition des matières organiques peut ainsi être sérieusement ralentie [Chaussod R, Cluzeau D, Descotes A, Grinbaum M, Moncomble D, Valentin C, Annales ANPP, 1996, 3, 1195-1202 (16ème Conférence du COLUMA, Reims, 06-08.12.1995), Institut National de la Recherche Agronomique, INRA Dijon].

Aussi, pour éviter la contamination des sols, et également des eaux souterraines, les apports en agriculture en cuivre métal sont limités à 8 kg/hectare/an depuis le 16.03.2002, et à 6 kg/ha/an depuis le 01.01.2006.

-b) dans les canalisations

De faibles quantités dissoutes dans l'eau peuvent trouver des conditions favorables à leur re-déposition dans différents endroits des conduites :

lors des phénomènes de floculation au cours de la précipitation d'oxydes métalliques autres,

dans les processus de corrosion où les oxydes de cuivre insolubles se forment dans la zone de corrosion, elle-même soumise à une augmentation du pH,

lors d'une association avec les bicarbonates et les carbonates de l'eau (eaux entartrantes).

La combinaison de ces phénomènes entraîne la mise en place de zones d'accumulation progressive, dans le temps, du cuivre sous forme non soluble dans les canalisations.

Cependant le cuivre fixé dans les dépôts (oxydes et carbonates), est toujours 're-larguable' dans l'eau, soit à l'occasion de coups de butoir dans les canalisations, soit par re-dissolution partielle au contact avec une eau stagnante. Ce phénomène est connu aussi pour les autres métaux.

-c) dans le corps humain

Il est établi que le cuivre est un élément indispensable (mais toxique en quantité trop importante), qui participe notamment aux échanges énergétiques cellulaires à travers le couple  $\text{Cu}^{++}/\text{Cu}^{+}$ .

C'est un élément essentiel chez les mammifères à dose efficace (1,5 à 2 mg/jour pour un adulte, environ), nécessaire au fonctionnement de nombreux enzymes de l'organisme, ainsi qu'à la synthèse du pigment sanguin (hémoglobine) et du tissu conjonctif (collagène, élastine...).

On connaît d'ailleurs des maladies par carence en cuivre.

Chez un adulte sain, et en-dehors de toute exposition professionnelle ou accidentelle, le cuivre est essentiellement ingéré par voie buccale.

L'absorption digestive a lieu dans la première portion de l'intestin (duodénum) et varie en fonction des quantités ingérées, entre 11 et 65%, car il s'agit d'un processus saturable (quand la dose augmente, la fraction absorbée diminue) [Bismuth *et al*, 2002]. Le cuivre insoluble (oxydes, carbonates, 'colloïdes') devient aisément biodisponible et assimilable au niveau de l'estomac du fait de son ionisation rapide en cuivre soluble  $\text{Cu}^{++}$  sous l'action de l'acidité forte du suc gastrique qui renferme 0,6 g d'acide chlorhydrique (HCl) par litre, lui conférant un pH très acide (pH voisin de 1,2 à 1,7). Ceci a d'ailleurs été vérifié expérimentalement chez l'homme qui montre les mêmes effets toxicologiques, que le cuivre soit administré *per os* sous forme soluble (sulfate de cuivre) ou bien sous forme d'oxyde de cuivre (forme insoluble) [Pizarro *et al*, 2001].

L'absorption est diminuée par l'ingestion de zinc, de molybdène, ainsi que de vitamine C (acide ascorbique) ou de tout autre réducteur qui transforment les ions cuivriques (solubles), en ions cuivreux (peu solubles).

Dans le sang, le cuivre est lié aux protéines, principalement à la céruléoplasmine (à un taux de 95% environ), très avide de cuivre, ainsi que partiellement à l'albumine, moins de 5% du cuivre circulant étant sous forme libre.

Le cuivre est alors distribué dans tous les tissus, mais les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans le foie, lié à la métallothionéine et à une protéine cuivrique hépatique (L-6-D) qui fixent 80% du cuivre total du foie, véritable organe de distribution et de stockage du cuivre, et dans une moindre mesure dans les reins, les muscles et les os.

L'excrétion est principalement biliaire, avec un cycle entérohépatique; assurant une réabsorption nouvelle, avant l'élimination dans la bile, puis alors excrétion dans les fèces (95% environ de la fraction excrétée) qui restent la voie d'élimination majeure du cuivre. Une quantité bien plus faible est éliminée dans les urines [Viala, Botta, 2005].

Le traitement par les chélateurs augmente l'excrétion urinaire du cuivre.

En biologie, la persistance des éléments (ou médicaments) s'exprime, non par la 'rémanence', mais par la demi-vie d'élimination, représentant le temps nécessaire pour que la quantité d'une substance contenue dans un système biologique soit diminuée de moitié de sa valeur initiale (comme par exemple la teneur d'un médicament dans le plasma sanguin).

Elle varie avec chaque organe et avec les différents liquides biologiques, ainsi qu'avec le sexe et l'âge et de nombreux autres facteurs.

Chez l'homme sain, la demi-vie d'élimination du cuivre dans le plasma est en moyenne de 17 à 18 heures.

Celle de la céruléoplasmine pour le corps entier est de 145 heures environ [Sullivan Jr, Krieger, 1992].

On considère en pharmacologie que cinq 'demi-vie' en moyenne sont nécessaires pour éliminer totalement (ou quasiment, à 97%) une substance du milieu analysé.

Ceci signifie, par exemple, que la céruléoplasmine du corps entier, chez l'homme sain, et qui aurait cessé toute absorption de cuivre, est totalement éliminée du corps en 725 heures (soit 30,2 jours). Dans les cas d'intoxication, la demi-vie d'élimination est différente de l'homme non contaminé (sain).

La demi-vie calculée d'élimination du cuivre dans les cas d'intoxication aiguë (par des doses élevées de cuivre), est rapportée dans la littérature comme étant égale, chez l'homme, et en l'absence de tout traitement, à 167,4 jours [Bismuth *et al*, 2002].

En retenant cette valeur, la totalité du cuivre de l'organisme serait éliminée, du moins dans le cas d'une intoxication aiguë et en théorie (en supprimant évidemment la cause de l'intoxication), au bout de 837 jours, soit 2,3 ans.

Aucune donnée n'est livrée pour les intoxications chroniques, mais les troubles occasionnés, en l'absence d'atteintes hépatiques et de la source de contamination, disparaissent selon la littérature en quelques mois (un à trois mois environ).

La concentration totale en cuivre pour un homme adulte sain est approximativement de 100 mg, dont 8 mg (8%) sont retrouvés au niveau du foie, correspondant à 0,03 mg/g de poids sec de foie [Sipes IG, McQueen CA, Gandolfi AJ; Comprehensive Toxicology in 13 volumes, Volume 9, McCuskey RS, Earnest DL, Hepatic and Gastrointestinal Toxicology, Pergamon, Cambridge University Press, Elsevier Science, Ltd, Oxford, Cambridge, New York, Tokyo, 1997].

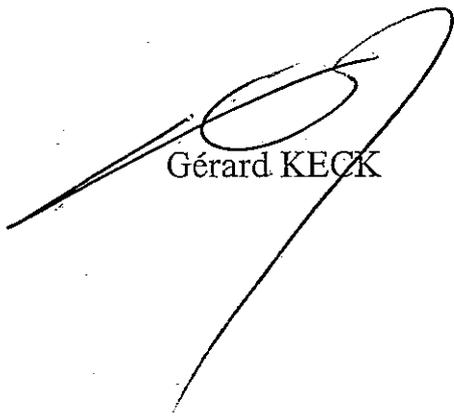
Par ailleurs, il a été établi par la recherche fondamentale, que l'"aspirine", à doses thérapeutiques, agit comme un anti-oxydant et protège ainsi significativement les cellules contre la toxicité induite par le cuivre, la cytotoxicité cuivrique (tout comme celle induite par le cadmium) des cellules de rein de singe étant nettement diminuée en présence de cet antalgique (acide acétylsalicylique ou "aspirine") [Mattie MD, Freedman JH, Biochem Biophys Res Commun, 2001, 285, 921-925 ; Podhaisky H, Abate A, Polte T, Oberle S, Schröder H, FEBS Lett, 1997, 417, 349-351].

Quoi qu'il en soit, et bien qu'aucune application n'ait été réalisée chez l'homme lors d'une intoxication chronique au cuivre, tout traitement à l'"aspirine" (comme ceci a été prescrit à Mme SINGER pour combattre des céphalées) est probablement favorable dans ce type d'intoxication, et susceptible d'en diminuer les conséquences pathologiques, ce dont Mme SINGER a probablement bénéficié.

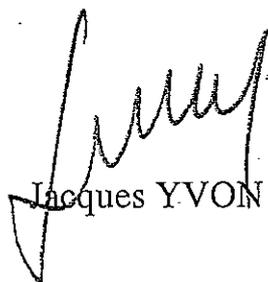
À cet égard, l'instruction du médecin légiste de diminuer de façon significative la prise d'"aspirine" chez Mme SINGER (*page 14; 1er paragraphe, dernière ligne*), ne semble pas justifiée, bien au contraire.

Pour la réhabilitation des sols, ainsi que la tentative de blocage de leur toxicité pour les moutons, il faut penser à la possibilité d'amendement réalisable (molybdate d'ammonium + chaux... ou nitrate de potassium) et sommes disposés à participer à l'élaboration d'un protocole de réhabilitation et d'en montrer l'influence sur la qualité des sols, de l'eau, des végétaux (potager en particulier, mais aussi arbres fruitiers et d'ornement) et sur les ovins.

Un examen préalable des lieux et des concertations avec des spécialistes de 'remédiation' des sols sont nécessaires. Une étude de suivi des effets de cette 'remédiation' sur les sols, les végétaux, voire des ovins, peut être intéressante à envisager. Des analyses de suivi dans l'eau devront être réalisées également pour vérifier que la sur-exposition au cuivre n'existe plus, en particulier après les phases de stagnation de l'eau dans les canalisations. De même, dans le "bol alimentaire", la part de cuivre amenée par les légumes du jardin devra être contrôlée et suivie.



Gérard KECK



Jacques YVON

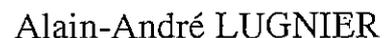


Jean-Pierre CASTILLO



Michel BOISSET

empêché pour raisons de santé



Alain-André LUGNIER