

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Évaluation des effets  
sur la santé et des méthodes  
de mesure des niveaux  
d'exposition sur le lieu  
de travail pour le cobalt  
et ses composés  
à l'exception du cobalt associé  
au carbure de tungstène

Rapport d'expertise collective

Septembre 2014

Édition scientifique



**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Évaluation des effets  
sur la santé et des méthodes  
de mesure des niveaux  
d'exposition sur le lieu  
de travail pour le cobalt  
et ses composés  
à l'exception du cobalt associé  
au carbure de tungstène

Rapport d'expertise collective

Septembre 2014

Édition scientifique

**AVIS**  
**de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,**  
**de l'environnement et du travail**

**relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des**  
**agents chimiques en milieu professionnel**

**Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure**  
**des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le cobalt**  
**et ses composés à l'exception du cobalt associé au carbure de tungstène**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont rendus publics.*

---

Le présent avis de l'Anses reprend à son compte les travaux d'expertise conduits par l'Afsset. En effet, l'Anses est devenue juridiquement opérationnelle au 1<sup>er</sup> juillet 2010 suite à la parution du décret d'application de l'ordonnance du 8 janvier 2010 instituant sa création, et a repris les missions, les acquis de l'Afsset et l'Afssa.

## **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

L'Anses a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le cobalt et ses composés.

La France dispose actuellement d'une valeur moyenne d'exposition sur 8 heures pour le cobalt carbonyle et le cobalt hydrocarbonyle de 0,1 mg.m<sup>-3</sup> (en cobalt). Elles ont été fixées par la circulaire du 13 mai 1987<sup>1</sup>.

La direction générale du travail a demandé à l'Anses de réévaluer cette valeur et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires pour l'ensemble des composés du cobalt et ce, quelle que soit leur solubilité.

---

<sup>1</sup> Complétant et modifiant la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) ».

Ce dernier a mandaté plusieurs rapporteurs ainsi que le groupe de travail « effets sanitaires » et des agents de l'Anses pour la réalisation des travaux d'expertise.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le cobalt et ses composés à l'exception du cobalt associé au carbure de tungstène (avril 2013).

Le CES VLEP a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 17 novembre 2011. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 18 octobre 2012 au 20 décembre 2012. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés à l'annexe 2 du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP qui a finalement adopté le rapport d'expertise collective et la note d'expertise collective lors de la réunion du 4 avril 2013.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES VLEP**

### Éléments de proposition pour fixer les VLEP

Le cobalt est un élément relativement rare qui existe naturellement souvent en association avec le nickel, l'argent, le plomb, le cuivre et le minerai de fer. Les professionnels peuvent être exposés au cobalt sous sa forme élémentaire (fumées et particules) mais aussi à des formes composées (des sels et des oxydes) de solubilités différentes. Le cobalt peut également se présenter sous forme d'alliage fritté de carbure de tungstène. Les effets sanitaires observés peuvent être très différents selon le type d'exposition. Pour cette raison, il a été proposé de traiter séparément l'exposition au cobalt sous forme soluble et/ou insoluble et celle du cobalt associé au carbure de tungstène.

Le CIRC a confirmé en 2006 la classification en catégorie 2B (cancérogène possible pour l'Homme) du cobalt métallique sans association avec du carbure de tungstène ainsi que des composés de cobalt (dont les sels solubles) à partir de preuves de cancérogénicité inadéquates chez l'Homme et suffisantes chez l'animal.

Conformément aux conclusions du rapport d'expertise collective, le CES VLEP estime que les preuves de cancérogénicité du cobalt et de ses composés chez l'Homme (sans association avec du carbure de tungstène) sont limitées sans toutefois pouvoir être

exclues. Les relations dose-réponse disponibles ayant été jugées incertaines, les experts du CES VLEP ont jugé que les études épidémiologiques ou expérimentales n'étaient pas adéquates pour calculer des niveaux de risque. Les experts du CES VLEP ont considéré qu'aucune valeur sanitaire ne pouvait être proposée pour éviter les effets cancérogènes potentiels des composés du cobalt.

Ainsi en l'état des connaissances actuelles et conformément à sa méthodologie<sup>2</sup>, le CES VLEP recommande l'établissement de VLEP « pragmatiques » basées sur un autre effet sanitaire que le cancer. Les VLEP recommandées n'ont donc pas pour objectif de prévenir d'éventuels effets cancérogènes mais de fournir des outils pour limiter les niveaux d'exposition sur les lieux de travail.

Les effets aigus de poussières contenant du cobalt sont typiquement l'inflammation du nasopharynx. Cependant il n'est pas clair si cette inflammation résulte d'un effet irritant ou d'une réaction allergique immuno-médiée (ex : rhinite allergique) (Lison 1996). Les dermatites de contact sont souvent rapportées à la suite d'une exposition cutanée aiguë au cobalt métallique (Fischer et Rystedt, 1983). Le cobalt est un allergène capable, dans certains cas, de produire une dermatite de contact, une rhinite, de l'asthme et éventuellement une alvéolite allergique. Il semble que les propriétés allergisantes du cobalt proviennent essentiellement de l'exposition au métal lui-même, plutôt qu'à des sels.

Chez les travailleurs exposés de façon chronique au cobalt métal, les deux principaux organes cibles sont la peau et les voies respiratoires (Lauwerys, 1994). L'exposition chronique au cobalt sous forme de métal, de fumées ou de poussières cause des troubles respiratoires. Les symptômes vont de la toux à l'invalidité permanente. Une hypersensibilité des voies respiratoires, une dyspnée progressive, une diminution de la fonction pulmonaire, une perte de poids, de la dermatite ont également été décrites (Dorsit, 1970 [cité par NTP 2002]; NIOSH, 2001).

Des bronchites chroniques et une sensibilisation allergique peuvent aussi résulter d'une exposition prolongée à de la poudre de cobalt. Des cas peu ou mal documentés de pneumopathie interstitielle ont été signalés suite à l'exposition au cobalt seul.

D'autres effets ont été notés lors de l'exposition professionnelle à du cobalt insoluble ou soluble, notamment : une cardiomyopathie, caractérisée par des effets fonctionnels sur les ventricules, une hématotoxicité, une congestion du foie, des effets endocriniens et neurologiques. Cependant, les niveaux d'exposition de cobalt par inhalation associés à ces effets n'ont pas été déterminés.

Les études épidémiologiques montrent que les premiers symptômes constatés chez les travailleurs exposés aux composés de cobalt sont de nature respiratoire. Le CES VLEP a donc décidé de retenir l'atteinte du système respiratoire comme effet critique pour construire la VLEP-8h pragmatique pour le cobalt et ses composés (hors association avec le carbure de tungstène).

Les experts du CES ont jugé que les études épidémiologiques étaient entachées de trop d'incertitudes pour pouvoir les utiliser pour la construction des valeurs limites. A défaut

---

<sup>2</sup> Anses. (2010). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Document de référence. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 123 p.

d'études pertinentes chez l'humain, les experts ont retenu une étude animale pour la construction de la VLEP-8h (NTP, 1998)<sup>3</sup>.

La VLEP a été construite à partir d'une étude dans laquelle il était rapporté des difficultés respiratoires, une toux et des râles crépitant à l'inspiration chez le rat.

Partant d'un point de départ sous forme de BMDL à 10% de  $0,07\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ , l'application d'un facteur d'ajustement de 10 pour tenir compte de la variabilité inter-espèces et d'un facteur d'ajustement de 3 pour la prise en compte de la variabilité interindividuelle conduit le CES VLEP à recommander une VLEP-8h de  $2,5\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Les experts ont également considéré que de courtes expositions à des pics de forte intensité pouvaient entraîner des effets respiratoires mais sans toutefois pouvoir disposer de données quantifiées. Ainsi conformément à sa méthodologie<sup>4</sup>, le CES VLEP recommande, de façon pragmatique, de ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h sur une durée de 15 minutes.

Le CES VLEP recommande l'attribution de la mention « peau » uniquement pour les composés solubles de cobalt afin de prévenir d'éventuels effets systémiques. En effet, il existe des données quantitatives indiquant la possibilité d'une contribution substantielle à l'exposition professionnelle de la voie cutanée par rapport à l'inhalation pour ces composés.

#### Éléments de proposition pour fixer une méthode de mesure des expositions

Cinq méthodes ont été identifiées dans la littérature pour la mesure des composés du cobalt. L'étude de l'ensemble de ces méthodes fait apparaître des problèmes généraux liés plus au prélèvement (conformité à la fraction inhalable) et à la mise en solution qu'à la technique d'analyse. Ces méthodes ne permettent pas de différencier les différentes formes de cobalt.

Aux valeurs recommandées par le CES, seule la méthode s'appuyant sur des prélèvements par pompage relié à un sélecteur de la fraction inhalable et analyse par en spectrométrie de masse (ICP-MS), méthode identifiée comme la plus sensible, est adaptée à des fins de comparaison avec des valeurs limites.

#### **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

Dans la mesure où les preuves de cancérogénicité du cobalt et de ses composés (hors association avec le carbure de tungstène) et que les relations dose-réponse pour l'effet cancérogène sont incertaines et ne permettent pas de calculer des excès de risque de cancer associé à des niveaux d'exposition, l'Anses, s'appuyant sur les conclusions du rapport d'expertise collective du Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », recommande la fixation d'une valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures de  $2,5$

<sup>3</sup> NTP. 1998. NTP report on the toxicity studies of cobalt sulfate heptahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Institutes of Health National Toxicology Program. NIH Publication No. 471.

<sup>4</sup> Afssset. (2009). Recommandations en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie 1). Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 20p.



$\mu\text{g.m}^{-3}$  afin de limiter les expositions sur les lieux de travail pour le cobalt et ses composés (à l'exception du cobalt associé au carbure de tungstène).

Elle tient à souligner que cette valeur limite dite « pragmatique » construite à partir d'une étude animale n'a pas pour objectif de protéger d'éventuels effets cancérogènes mais uniquement de limiter les niveaux d'exposition sur les lieux de travail afin de protéger d'une éventuelle atteinte du système respiratoire.

Elle recommande également de ne pas dépasser sur 15 minutes une concentration correspondante à 5 fois la VLEP-8h qui sera fixée afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes durées d'exposition.

Dans la mesure où une contribution substantielle de la voie cutanée par rapport à la voie inhalée est possible en milieu professionnel pour les composés solubles de cobalt, l'Anses recommande l'attribution de la mention « Peau » pour les composés solubles de cobalt afin de prévenir d'éventuels effets systémiques.

L'Anses recommande la méthode de prélèvement par pompage relié à un sélecteur de la fraction inhalable et analyse en spectrométrie de masse (ICP-MS) pour le contrôle du respect des valeurs limites recommandées.

Enfin, l'Anses recommande de poursuivre le travail d'expertise par l'étude du suivi biologique des expositions professionnelles (indicateurs biologiques d'exposition pertinents, identification de leurs niveaux en population générale et éventuellement recommandation de valeurs limites biologiques) afin de pouvoir compléter le dispositif réglementaire français de prévention du risque chimique sur les lieux de travail.

Par ailleurs, l'Anses tient à souligner que :

- la substitution des substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) par des procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ; certains composés du cobalt (le sulfate de cobalt, le dichlorure de cobalt, le dinitrate de cobalt, le carbonate de cobalt et le diacétate de cobalt) figurent sur la 3<sup>ème</sup> liste de recommandations de l'ECHA pour inclusion à l'annexe XIV. La procédure d'autorisation prévue pour le règlement Reach pourrait être utilisée comme un levier utile pour renforcer l'application de la démarche de substitution ;
- sur le site « substitution-cmr », quelques entreprises ont accepté de fait part des démarches de substitution qu'elles ont mises en place : deux témoignages de substitution figurent pour le dichlorure de cobalt et deux autres pour le sulfate de cobalt<sup>5</sup> (cf annexes 1, 2 et 3 ci-jointes pour plus de détails) ;
- le principe ALARA (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué ;
- certains composés du cobalt (dont les 5 précédemment décrits) sont classés par la réglementation européenne cancérogènes 1B et reprotoxiques 1B ; un dossier de classification et d'étiquetage harmonisés pour la famille du cobalt et de ses

---

<sup>5</sup> A noter que l'Anses ne réalise ne aucun une évaluation des risques des substituts identifiés. Ces exemples de substitution ne doivent pas être lus comme des modèles de substitution directs par les substances citées mais uniquement comme une incitation à engager une démarche de substitution.

composés va d'ailleurs être soumis dans le cadre du règlement Reach par les Pays-Bas

Eléments d'information complémentaires pouvant être utiles aux gestionnaires des risques :

- selon les résultats de l'enquête Sumer de 2010, il semble que le nombre de salariés exposés au cobalt et à ses dérivés (hors exposition aux carbures métalliques frittés) ait augmenté entre 2003 et 2010 passant de 47 600 à 65 100<sup>6</sup> ;
- dans le cadre de sa mission permanente « substitution des CMR », l'Anses a mandaté deux bureaux d'études afin d'identifier les secteurs d'activités et les procédés dans lesquels le dichlorure de cobalt et le sulfate de cobalt étaient utilisés en France (cf annexes 1 et 2 ci-jointes présentant les principaux secteurs d'activités potentiellement utilisateurs).
- le Danemark dispose pour le cobalt et ses composés d'une valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures de 10 µg.m<sup>-3</sup> et d'une valeur limite court-terme sur 15 minutes de 20 µg.m<sup>-3</sup>.
- la base de données COLCHC recense de 2002 à 2009, 1241 mesures représentatives d'une exposition professionnelle sur 8 heures pour le cobalt et ses composés. L'analyse statistique de ces données montre que le nombre de valeurs excédant une valeur de 20 µg.m<sup>-3</sup> est de 18,9%.
- Bien que l'interrogation de la base de données du RNV3P<sup>7</sup> sur la période de 2001 à 2012 ne puisse être considérée comme représentative des pathologies professionnelles, il est intéressant de noter que :
  - o les problèmes de santé au travail (PST) liés au cobalt sans association au carbure de tungstène représentent 0,3% de l'ensemble des cas du RNV3P notifiés sur cette période (soit 517 PST sur un ensemble de 170 298)
  - o les pathologies rencontrées sont nombreuses et diverses. Les maladies de la peau et du tissu cellulaire représentent plus de 85,1% des observations (soit 440 PST) suivies par les maladies de l'appareil respiratoire (7,9% soit 41 PST)
  - o les secteurs d'activités représentés sont très nombreux et les activités hospitalières (8,7% soit 45 PST) et la coiffure (8,1% soit 42 PST) sont les plus représentés.

Les postes de travail sont également très variés. Les coiffeurs spécialistes des soins de beauté et assimilés (10,4% soit 54 PST) et les maçons (8,1% soit 45 PST) sont les plus représentés.

Marc Mortureux

<sup>6</sup> DARES. (2013). *Exposition aux produits chimiques cancérigènes en 2010. Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques, Paris. 9 recherche, des études et des statistiques, Paris. 9p.*

<sup>7</sup> Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles



## ANNEXE 1

### Etude de filière des utilisations du dichlorure de cobalt (n° CAS 7646-79-9)

**Le rapport d'étude final<sup>8</sup> relatif au dichlorure de cobalt (n° CAS 7646-79-9) confié au prestataire Sepia Santé a été remis à l'Agence en septembre 2008. Les informations ci-dessous présentent les principaux résultats du rapport de 2008 et n'ont pas fait l'objet d'une actualisation.**

L'étude de filière qui visait à identifier l'origine et l'utilisation du dichlorure de cobalt s'est déroulée en deux temps :

- elle a consisté dans un premier temps à recenser l'ensemble des informations disponibles à partir de sources purement bibliographiques et/ou publiques via la consultation de bases de données ou de site internet (cf liste des références) ;
- dans un second temps, elle a consisté à questionner les producteurs, distributeurs et utilisateurs du dichlorure de cobalt dans le but d'identifier le plus exhaustivement possible l'ensemble des secteurs utilisateurs de la substance via la réalisation d'enquêtes menées directement auprès d'entreprises afin d'apporter des informations complémentaires aux informations recueillies dans la littérature.

#### **1. Présentation de l'étude de filière bibliographique du dichlorure de cobalt**

La phase bibliographique de l'étude de filière a été réalisée par consultation de sources de différentes origines et vocations, à savoir :

- l'inventaire des agents chimiques CMR utilisés en France, réalisé par l'INRS en 2005.
- des banques de données toxicologiques ou environnementales soit françaises (INRS, INERIS), soit étrangères ou internationales (HSDB, ATSDR, US-EPA, Danish EPA, OMS, etc.) qui présentent dans leurs fiches, un paragraphe consacré aux usages de la substance étudiée.
- des institutions économiques et industrielles en rapport avec l'agent CMR étudié (Institut du Nickel, Cobalt Development Institute, etc.).

Il faut noter que les sources non françaises peuvent indiquer des usages de l'agent CMR qui n'ont pas ou plus cours en France.

##### **1.1. Production du dichlorure de cobalt en France**

Le cobalt est un sous produit de l'industrie du nickel. En France métropolitaine, le dichlorure de cobalt est exclusivement produit dans l'usine SLN (groupe ERAMET) de Sandouville, par traitement des mattes de nickel néo-calédoniennes par lixiviation en

<sup>8</sup> Rapport final, Etude sur la substitution d'agents chimiques cancérigènes, mutagènes et toxique pour la reproduction (CMR) de catégories 1 et 2, Sépia santé, septembre 2008

milieu chlorhydrique (procédé ERAMET). La production de cobalt sous forme de dichlorure dans cette unité s'élevait à 256 tonnes en 2006<sup>9</sup>. Dans d'autres pays, la production de cobalt se fait majoritairement sous forme de métal (procédé Gécamines) ou de carbonate (procédé Goro Nickel).

Le dichlorure de cobalt peut être également obtenu par action de l'acide chlorhydrique sur le cobalt métallique en poudre, sur l'oxyde de cobalt, sur l'hydroxyde de cobalt ou sur le carbonate de cobalt.

## **1.2. Usages identifiés du dichlorure de cobalt**

### **1.2.1. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la fabrication de produits azotés et d'engrais**

Dans ce secteur, le dichlorure de cobalt est utilisé comme source de cobalt élémentaire, oligo-élément nécessaire à la vie des plantes. L'hydrosolubilité du dichlorure de cobalt facilite son assimilation par les plantes.

Le dichlorure de cobalt est incorporé à l'engrais, soit directement, soit après avoir été mis en contact avec un agent chélateur, afin d'améliorer l'assimilation du cobalt par les végétaux. D'après la législation européenne, les engrais dits complétés en cobalt doivent présenter une teneur minimale de 0,02 % de cobalt pour un engrais de plein champ et 0,002% de cobalt pour un engrais de pulvérisation foliaire. La teneur en cobalt doit être indiquée sur l'emballage ainsi que le nom de l'anion associé ou de l'agent chélateur, le cas échéant.

D'après l'inventaire CMR 2005 de l'INRS, ce secteur consomme annuellement 0,7 tonne par an de dichlorure de cobalt.

### **1.2.2. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la production d'aliments pour animaux**

Dans ce secteur, le dichlorure de cobalt est utilisé comme source de cobalt élémentaire, oligo-élément nécessaire à la vie des animaux, et notamment du bétail.

D'après l'inventaire CMR 2005 de l'INRS, ce secteur consomme annuellement 0,05 tonne par an de dichlorure de cobalt.

### **1.2.3. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la production de vitamine B12 (fabrication de produits pharmaceutiques de base, provitamines, vitamines et leurs dérivés)**

Dans ce secteur, le dichlorure de cobalt est utilisé comme source de cobalt élémentaire, qui entre dans la composition de la vitamine B12 (ou cobalamine). La vitamine B12 est exclusivement fabriquée par biotechnologie en utilisant des souches bactériennes sélectionnées.

---

<sup>9</sup> Selon le site internet de la Société Française de chimie, la production de chlorure de cobalt par Eramet à Sandouville s'élève à 354 tonnes en 2011, <http://www.societechimiquedefrance.fr/extras/Donnees/acc.htm>, page consultée le 18 juillet 2014

**1.2.4. Utilisation du dichlorure de cobalt dans les procédures de contrôle (Étalon de dosage pour des analyses chimiques)**

Le dichlorure de cobalt étant très soluble dans l'eau, il permet la préparation de solution de cobalt de différentes concentrations pour étalonner le dosage du cobalt (gamme étalon). Cependant, des méthodes standardisées, comme la méthode européenne de dosage du cobalt dans les engrais (règlement du 13 octobre 2003), préconisent la préparation de solution d'étalonnage par réaction directe d'acide chlorhydrique sur le cobalt métal pur.

**1.2.5. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la fabrication de poudre fine de cobalt métallique (métallurgie des autres métaux non-ferreux)**

Une filiale d'ERAMET, la Société Eurotungstène Poudre dont l'usine est située à Grenoble, fabrique de la poudre de cobalt métallique pur ou en mélange avec d'autres métaux (Ni, Cu, Fe, etc.).

La production de métaux non ferreux, qui comprend la fabrication de poudre métallique, mais également d'alliages, est estimée, selon l'inventaire CMR 2005 de l'INRS, comme le principal secteur consommateur de dichlorure de cobalt en France (1000 tonnes par an, soit 57 % de la consommation totale).

**1.2.6. Utilisation du dichlorure de cobalt dans le traitement et revêtement des métaux**

Le chlorure de cobalt est utilisé dans le traitement des métaux, en particulier pour le plaquage électrolytique du cobalt dans le but de rendre les métaux inoxydables. D'autres sels de cobalt sont utilisés pour le plaquage électrolytique, à savoir : le sulfate de cobalt, le sulfamate de cobalt et le fluoroborate de cobalt.

En dehors de certaines installations de très grande taille, les opérateurs de traitement des métaux achètent, auprès de sociétés spécialisées, des préparations toutes faites (« mix ») à partir desquelles ils constituent les bains de nickelage chimique ou électrolytique.

**1.2.7. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la fabrication de catalyseurs (fabrication d'autres produits chimiques)**

Le cobalt intervient également dans la composition de catalyseurs, utilisés notamment en pétrochimie dans la réaction d'hydroformylation (encore appelée synthèse oxo), qui transforme les alcènes en aldéhydes et permet diverses synthèses, en particulier d'alcools. Les catalyseurs sont généralement des composés organiques du Co (II) (par exemple, l'hydrure-carbonyle de cobalt). Cependant, le dichlorure de cobalt intervient dans la synthèse de ces composés catalytiques organiques. D'autres composés du cobalt (II) tels que l'oxyde, l'hydroxyde ou des carboxylates (acétates) de cobalt (II), peuvent se substituer au dichlorure de cobalt.

Il existe deux autres catalyseurs à base de cobalt fréquemment utilisés :

- un catalyseur des réactions de désulfuration des produits pétroliers et gaziers (réaction de Fischer-Tropsh), utilisé dans toutes les raffineries
- un catalyseur pour la production d'acide téréphtalique et de diméthyl-téréphtalate.

Le dichlorure de cobalt n'est pas cité comme réactif dans la préparation de ces catalyseurs à base respectivement de carbonate et d'acétate de cobalt (II).

Le plus souvent, les catalyseurs sont préparés par des firmes spécialisées auprès desquelles s'approvisionnent les utilisateurs.

#### **1.2.8. Utilisation du dichlorure de cobalt dans le secteur des caoutchoucs synthétiques**

Le cobalt intervient comme promoteur d'adhérence entre les caoutchoucs et plastiques et les armatures métalliques, en particulier dans le secteur des pneumatiques. L'agent d'adhérence est un sel organique de cobalt (II), à l'heure actuelle principalement le boro-acylate qui a remplacé l'acétate et le stéarate. Le dichlorure de cobalt est utilisé pour la synthèse de ces composés, ainsi que l'acétate ou encore l'oxyde de cobalt (II).

D'après l'inventaire CMR 2005 de l'INRS, ce secteur consomme annuellement 750 tonnes par an de dichlorure de cobalt.

#### **1.2.9. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la fabrication de pigments et d'encres (fabrication de colorants et de pigments)**

Le cobalt intervient dans la composition de très nombreux pigments pour le verre, les céramiques, la porcelaine, les émaux et les peintures. Les composés du cobalt impliqués sont des oxydes mais le dichlorure de cobalt est également utilisé dans les procédés.

#### **1.2.10. Utilisation du dichlorure de cobalt dans le secteur des peintures et vernis (fabrication de peintures, vernis, encres et mastics)**

Les sels organiques de cobalt (carboxylates tels que l'oléate, le linoléate, l'éthylhexanoate et le naphtéate de cobalt) présentent des propriétés siccatives qui accélèrent le séchage des peintures et vernis. Le dichlorure de cobalt intervient, comme d'autres composés minéraux du cobalt (II), dans la synthèse de ces composés organiques.

Le dichlorure de cobalt, qui change de couleur selon son état d'hydratation est également utilisé dans la fabrication des encres invisibles.

#### **1.2.11. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la fabrication de produits chimiques inorganiques de base**

L'inventaire CMR 2005 de l'INRS renseigne une utilisation du dichlorure de cobalt dans la fabrication de produits chimiques inorganiques de base pour un apport en cobalt. La consommation française serait de 9 tonnes par an.

#### 1.2.12. Autres usages du dichlorure de cobalt

Certains usages du chlorure de cobalt, plus marginaux, ont été identifiés soit dans la littérature consultée, soit par contact avec des établissements industriels. Ainsi, le dichlorure est utilisé comme :

- indicateur de siccité de l'air, en particulier dans les dessiccateurs et les réacteurs de laboratoires et industriels.
- absorbant de l'ammoniac dans les masques à gaz.

#### 1.2.13. Récapitulatif des principaux secteurs d'activité

**Tableau 1 : Secteurs d'activité potentiellement utilisateurs de dichlorure de cobalt en France en 2008**

Code NAF	Secteur d'activité	Propriété recherchée	Consommation française	Source
24.45Z	Métallurgie des autres métaux non ferreux	Base pour la fabrication de poudre de cobalt métallique et d'alliages	1000 T/an	INRS 2005
20.17Z	Fabrication de caoutchouc synthétique	Amélioration de l'adhérence aux armatures métallique	750 T/an	INRS 2005
20.14Z	Fabrication d'autres produits chimiques inorganiques de base	Apport de Co	9 T/an	INRS 2005 INERIS 2006
20.15Z	Fabrication de produits azotés et d'engrais	Complément en oligoélément (Co)	0,7 T/an	INRS 2005
		Etalon Co pour dosage dans les engrais	NR *	HSDB 2004
10.91Z	Fabrication aliments pour animaux de ferme	Complément en oligoélément (Co)	0,05 T/an	INRS 2005
72.11Z	Recherche et développement en biotechnologie	Indicateur d'humidité	NR	INERIS 2006
11.05Z	Fabrication de bière	Catalyseurs (désactivation de l'hypochlorite), stabilisation	NR	Rhodia, HSDB
20.12Z	Fabrication de colorants et pigments	Pigment	NR	INERIS 2006
20.30Z	Fabrication de peintures, vernis, encres et mastics	Agent de siccité (verre, céramique, porcelaine) Encre invisible	NR	HSDB 2004
20.59Z	Fabrication d'autres produits chimiques	Préparation de catalyseurs	NR	INERIS 2006
25.61Z	Traitement et revêtement des métaux	Anticorrosion	NR	HSDB 2004
32.99Z	Fabrication de masques à gaz non médicaux	Absorbant de l'ammoniac	NR	HSDB 2004
21.10Z	Fabrication de produits pharmaceutiques de base	Apport de Co pour fabrication biologique de la vitamine B12	NR	HSDB 2004

\*NR : non renseigné

### **1.3. La substitution**

Le seul document identifié sur la substitution du dichlorure de cobalt concerne son utilisation comme indicateur coloré dans les gels de siccité utilisés dans les dessiccateurs de laboratoire.

Les gels contenant du dichlorure de cobalt vire du bleu (forme anhydre) au rose (forme hydratée). Le dichlorure de cobalt peut être substitué par des sels de fer, qui virent de l'orange (forme anhydre) au blanc-beige (forme hydratée) (fiche substitution sels de fer). Aucune donnée n'a été identifiée sur la substitution du dichlorure de cobalt dans les autres secteurs d'utilisation décrit dans l'étude de filière.

## **2. Présentation de l'étude de filière réalisée auprès des entreprises**

L'objectif de l'enquête auprès des entreprises était d'identifier :

- les entreprises françaises utilisant actuellement ou ayant utilisé dans le passé le dichlorure de cobalt.
- les entreprises ayant réalisé des démarches de substitution, que ces démarches aient abouti ou non.

### **2.1. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la fabrication de produits azotés et d'engrais**

L'enquête en entreprise n'a pas permis d'identifier d'utilisation du dichlorure de cobalt en tant qu'ingrédient dans la fabrication de produits azotés et d'engrais.

En revanche, une entreprise de ce secteur déclare utiliser la substance pour effectuer des dosages complexométriques et colorimétriques des sulfates en présence d'EDTA. Cette entreprise n'a pas engagé de démarche de substitution. Elle le justifie par le fait que ce dosage est décrit dans la pharmacopée européenne et qu'il constitue la référence dans leur domaine en matière analytique.

### **2.2. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la production d'aliments pour animaux**

Dans le cadre de l'enquête en entreprise, plusieurs entreprises ont confirmé utiliser ou avoir utilisé du dichlorure de cobalt pour apporter l'oligoélément cobalt dans l'alimentation liquide pour animaux. La substance est diluée dans une préparation contenant un mélange d'oligoéléments avant d'être mélangé et conditionné de manière automatique.

Aucune entreprise utilisant le dichlorure de cobalt dans l'alimentation liquide pour animaux n'a engagé de démarche de substitution pour des raisons techniques. Selon eux, une substitution ne pourrait se faire que par un autre sel de cobalt et seul le dichlorure de cobalt présente des propriétés de solubilité adéquate pour apporter du cobalt dans l'alimentation liquide pour animaux.

### **2.3. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la production de vitamine B12 (fabrication de produits pharmaceutiques de base, provitamines, vitamines et leurs dérivés)**

Dans le cadre de l'enquête en entreprise, une entreprise confirme utiliser la substance pour apporter du cobalt lors de la production de la vitamine B12 dans des conteneurs de fermentation.



L'entreprise n'a pas réalisé de démarche de substitution pour des raisons techniques, le cobalt entrant dans la composition de la vitamine B12.

De plus, deux entreprises de ce secteur utilisent la substance pour réaliser des gammes d'étalon pour un dosage colorimétrique. Les entreprises n'ont pas engagé de démarche de substitution pour des raisons techniques, ce dosage est décrit dans une monographie de la pharmacopée européenne qui constitue l'instance de référence pour les entreprises pharmaceutiques.

#### **2.4. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la fabrication de poudre fine de cobalt métallique (métallurgie des autres métaux non-ferreux)**

Dans le cadre de l'enquête en entreprise, deux entreprises du secteur de la métallurgie des métaux non ferreux ont confirmé utiliser le dichlorure de cobalt.

#### **2.5. Utilisation du dichlorure de cobalt dans le traitement et revêtement des métaux**

Dans le cadre de l'enquête en entreprise, deux entreprises ont confirmé l'utilisation du dichlorure de cobalt pour ses propriétés anticorrosives dans le traitement de pièces en zinc.

L'une d'entre elles a entrepris une démarche de substitution avec son fournisseur. Cette démarche est en cours de développement. Etant applicateurs, ils utilisent des produits commercialisés par leurs fournisseurs et homologués par leurs clients automobiles. De ce fait, ils ne peuvent pas modifier les composants, ni changer les procédés sans essai et homologation par leurs clients.

#### **2.6. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la fabrication de catalyseurs (fabrication d'autres produits chimiques)**

L'enquête en entreprise n'a pas permis d'identifier d'utilisation du dichlorure de cobalt dans la fabrication de catalyseur dans le cadre de l'enquête en entreprise.

#### **2.7. Utilisation du dichlorure de cobalt dans le secteur des caoutchoucs synthétiques**

Dans le cadre de l'enquête en entreprise, plusieurs entreprises ont confirmé utiliser du dichlorure de cobalt dans le secteur des caoutchoucs synthétiques. Une entreprise déclare acheter la substance en solution aqueuse à 12,6% en cobalt. L'entreprise l'utilise en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'acylacétone de cobalt qui est utilisé pour coller efficacement dans la durée le caoutchouc et les parties métalliques des pneumatiques.

#### **2.8. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la fabrication de pigments et d'encres (fabrication de colorants et de pigments)**

L'enquête en entreprise n'a pas permis d'identifier d'utilisation du dichlorure de cobalt pour ses propriétés de colorant (pigment).

#### **2.9. Utilisation du dichlorure de cobalt dans le secteur des peintures et vernis (fabrication de peintures, vernis, encres et mastics)**

L'enquête en entreprise n'a pas permis d'identifier d'utilisation du dichlorure de cobalt dans ce secteur ni pour ses propriétés siccatives dans les peintures ni pour ses propriétés de changement de couleur dans les encres invisibles.

### **2.10. Utilisation du dichlorure de cobalt dans la fabrication de produits chimiques inorganiques de base**

L'enquête en entreprise n'a pas permis d'identifier d'utilisation du dichlorure de cobalt dans la fabrication de produits chimiques inorganiques de base.

### **2.11. Autres usages du dichlorure de cobalt**

Dans le cadre de l'enquête en entreprise, une entreprise a déclaré une utilisation passée du dichlorure de cobalt en tant qu'indicateur de siccité des gels de silice siccatifs. Le sel anhydre de couleur bleue-mauve vire au rose sous forme hydratée. L'entreprise a engagé une démarche de substitution qui a abouti. Le dichlorure de cobalt a été substitué en tant qu'indicateur de siccité dans les pièges des burettes et dans les dessiccateurs par un gel de silice ne contenant pas la substance.

L'enquête en entreprise n'a pas permis d'identifier des usages dans le secteur des masques à gaz. Aucune des entreprises ciblées n'était impliquée dans cette fabrication.

De plus, l'enquête en entreprise a permis d'identifier d'autres utilisations non identifiées dans l'enquête de filière bibliographique.

Ainsi, une entreprise déclare utiliser le dichlorure de cobalt en tant que catalyseur de destruction de l'eau de javel dans les eaux d'égouttures de son atelier.

Une autre entreprise déclare une utilisation passée du dichlorure de cobalt en tant qu'accélérateur de catalyse dans la fabrication de résine polyester. L'entreprise a engagé une démarche de substitution qui a abouti. La substance a été substituée dans la fabrication de résine polyester par le cobalt bis(2-ethylhexanoate), substance non classée CMR par l'annexe VI du règlement CLP.

Les deux entreprises ont accepté de partager leurs informations sur la substitution du dichlorure de cobalt. L'Anses a retranscrit ces 2 expériences de substitution sur son site : [www.substitution-cmr.fr](http://www.substitution-cmr.fr).

Pour mémoire, l'Anses ne réalise en aucun cas une évaluation des risques des substitués identifiés. Ces exemples ne doivent pas être lus comme des modèles de substitution à appliquer directement pour ces substances mais comme une incitation à engager une démarche de substitution. L'agence rappelle que l'évaluation des risques doit, en tout état de cause, être effectuée par l'entreprise elle-même. Elle encourage pour cela l'utilisateur à s'entourer des compétences appropriées par le biais, notamment, des chargés de prévention, médecins du travail, ingénieurs-conseils, etc.

## **3. Références bibliographiques**

INRS, Inventaire 2005 des agents CMR, fiche Cobalt (dichlorure de) consultable sur le site de l'INRS ([www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)) selon l'arborescence Bases de Données/Inventaire CMR 2005/dichlorure de cobalt.

INRS, Fiche toxicologique N°128. Cobalt et composés minéraux (2000).

INRS, Travail et sécurité, n°609, ED 5011. Le cobalt (2001).

INRS, Fiche d'aide à la substitution FAS 11, dichlorure de cobalt.

INERIS, Données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Cobalt et ses dérivés (2006).

Société Française de Chimie, page Cobalt consultable sur son site ([www.sfc.fr/acc.htm](http://www.sfc.fr/acc.htm)) selon l'arborescence : Métaux et alliages/cobalt.

HSDB (Hazardous Substances Data Bank), base de données toxicologiques américaine produite par la National Library of Medicine, Cobaltous Chloride, dernière mise à jour en 2004.

HSDB (Hazardous Substances Data Bank), base de données toxicologiques américaine produite par la National Library of Medicine, Cobalt Compounds, dernière mise à jour en 2006.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) base de données toxicologiques américaine produite par U.S. Department of Health and Human Services. Toxicological Profile for Cobalt. 2004. 461 p.

Cobalt Development Institute (CoDI) (<http://www.the CDI.com/index.php>).

Société ERAMET ([www.eramet.fr](http://www.eramet.fr))

## ANNEXE 2

### Etude de filière des utilisations du sulfate de cobalt (n° CAS 10124-43-3)

**Le rapport d'étude final<sup>10</sup> relatif au sulfate de cobalt (n° CAS 10124-43-3) confié au prestataire Néodyme a été remis à l'agence en janvier 2010. Les informations ci-dessous présentent les principaux résultats du rapport de 2010 et n'ont pas fait l'objet d'une actualisation.**

Cette étude a consisté à déterminer d'une part les procédés mettant en œuvre la substance et d'autre part les secteurs d'activité producteurs et utilisateurs de la substance en France en s'appuyant uniquement sur des données bibliographiques.

#### 1. Répartition de la consommation en France

D'après l'inventaire INRS de 2005, la consommation française de sulfate de cobalt en 2005 était d'environ 50 tonnes/an [1].

L'inventaire INRS de 2005 indique que la totalité de la consommation annuelle française de sulfate de cobalt en 2005 était destinée à la fabrication de colorants et de pigments [1].

#### 2. Détail des utilisations en France

Le sulfate de cobalt est le sel le plus couramment utilisé pour produire des solutions aqueuses de cobalt. Il se présente en effet comme le sel de cobalt le moins onéreux et a moins tendance à se liquéfier ou se déshydrater que les sels de chlorure ou de nitrate [2]. Les autres utilisations du cobalt identifiées en France sont détaillées ci-dessous.

##### 2.1. Pigments et colorants pour verre, émail et porcelaine

Le sulfate de cobalt est utilisé dans la préparation de pigments. Il est par exemple utilisé comme pigment vert dans l'émail, la porcelaine et la peinture, sous la forme d'une « solution solide » d'oxyde de cobalt(II) et d'oxyde de zinc, mélangé à du sulfate de cobalt [3].

Son utilisation comme agent colorant pour l'émail, le verre et la porcelaine permet de limiter les effets de décoloration [2] [4] [5].

Le sulfate de cobalt est également le seul sel de cobalt utilisé comme azurant<sup>11</sup> optique dans la fabrication de céramiques et de faïences [1]. Le blanchiment des pâtes céramiques est obtenu par ajout de sulfate de cobalt à 7 molécules d'eau (dose comprise entre 0,02% à 0,05% pour les faïences) lors du délayage des matières dans l'eau. Après mélange, le sulfate de cobalt est précipité pour le rendre insoluble par ajout de carbonate de sodium ou par l'ajout de carbonate de baryum. Le précipité très fin et dispersé de façon homogène dans la masse permet une très bonne répartition de la teinte, même pour de très faibles doses de sulfate de cobalt [6].

Les tâches où les opérateurs sont susceptibles d'être exposés à la substance sont la préparation des mélanges : pesée, chargement, broyage [7].

<sup>10</sup> R-AA-1001-1a : Rapport final – Afsset / Caractérisation substances CMR

<sup>11</sup> Un agent azurant est un colorant qui absorbe la lumière dans le violet et l'ultraviolet et réémet la lumière dans le bleu. Il est utilisé pour accentuer l'effet de blancheur d'une matière.

## 2.2. Traitement de surface

### 2.2.1. Revêtement métallique

Le sulfate de cobalt est utilisé dans les procédés d'électrodéposition de cobalt [2] [4] [5] [8].

La pièce à recouvrir est placée dans un bassin contenant le sulfate de cobalt en solution. Elle est connectée au pôle négatif d'une source d'électricité, tandis que l'autre pôle est relié à une électrode constituée par le métal à déposer (cobalt). Sous l'action du courant électrique, les ions métalliques se déposent sur l'objet et forment une pellicule métallique. Le bain est à un pH acide et à une température variable entre 20 et 60°C [9]. Le procédé d'électrodéposition est présenté sur la figure ci-dessous.

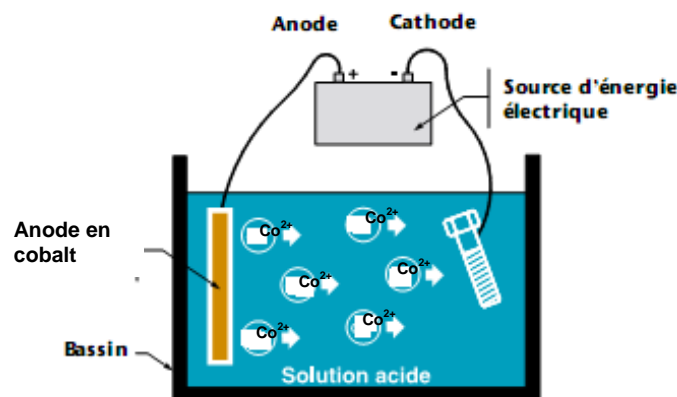


Figure 1 : Procédé d'électrodéposition de cobalt

Le sulfate de cobalt est notamment ajouté dans les bains de métallisation du nickel afin d'augmenter la brillance, la dureté et la ductilité du dépôt [4].

Il entre également dans l'élaboration de multicouches cuivre-cobalt qui présentent des propriétés magnétiques intéressantes (revêtement des supports d'enregistrement magnétique) [8] [10]. Ces multicouches sont préparées par électrodéposition en potentiels pulsés. Le dépôt se fait à partir d'un électrolyte unique contenant les sels (sulfate) des deux métaux à déposer. L'électrolyte utilisé est une solution analogue au bain de nickel de Watts<sup>12</sup> [11].

### 2.2.2. Electrocoloration

L'électrocoloration est un procédé de coloration de l'aluminium. Le traitement est réalisé en soumettant l'aluminium anodisé à un courant électrique alternatif (tension de 16 à 18 volts et densité de courant de régime de 0,3 - 0,5 A/dm<sup>3</sup>) dans un bain contenant des sels métalliques, à une température comprise entre 15 et 25°C. Le sulfate de cobalt permet d'obtenir un ton couleur or [12].

### 2.2.3. Traitement de passivation

Le sulfate de cobalt peut être utilisé dans les traitements de passivation après zingage,

<sup>12</sup> Bain composé de sulfate de nickel, de chlorure de nickel, d'acide borique et d'un agent d'addition, à un pH de 3,8 (±0,6) et à une température de 40°C (±5°C)

réalisés à l'aide de bains de chromatation. L'ajout de sulfate de cobalt dans ces bains permet de conférer aux surfaces de zinc ou d'alliage de zinc une haute résistance à la corrosion [8]. Le procédé présenté par Jeannier E., 1999 indique une température des bains comprise entre 15 et 40°C et un pH compris entre 1 et 2 [13].

### 2.3. Fabrication de catalyseurs

Les sulfates métalliques sont connus pour donner une très bonne efficacité catalytique. Ils génèrent en effet d'assez nombreux sites acides à leur surface lorsqu'ils sont calcinés à 400°C, ce qui leur procure une forte sélectivité pour diverses réactions telles que l'hydratation, la polymérisation, l'alkylation et l'isomérisation [14] [15].

Le sulfate de cobalt intervient également en tant qu'intermédiaire chimique dans la fabrication de catalyseurs à base de cobalt.

#### 2.3.1. Synthèse de Fischer-Tropsch

Le sulfate de cobalt intervient par exemple dans la préparation d'un catalyseur utilisé pour la réaction de Fischer-Tropsch. Celle-ci consiste en la synthèse d'essences synthétiques (carburant diesel) à partir de gaz de synthèse (mélange de monoxyde de carbone et de dihydrogène), selon la réaction suivante [16] [17] :

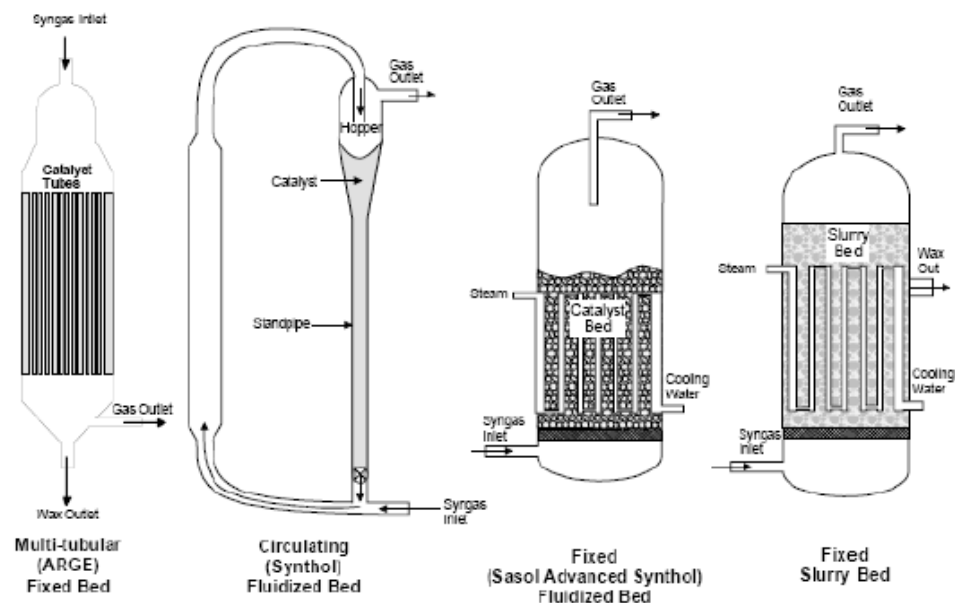
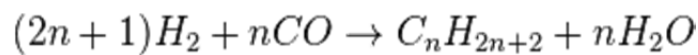


Figure 2 : Types de réacteurs pour la synthèse de Fischer-Tropsch [18]

Un procédé de préparation d'un catalyseur à base de sulfate de cobalt pour la synthèse d'hydrocarbures est décrit par Chaumette P. et al, 2001 [16]. Ce procédé comprend au moins les étapes successives suivantes :

1. **la formation d'un précurseur** comprenant au moins le cobalt, un élément A (choisi dans le groupe formé par le cuivre, le ruthénium, le platine, le palladium, le scandium et l'yttrium) et un support (choisi dans le groupe formé par au moins un oxyde d'élément

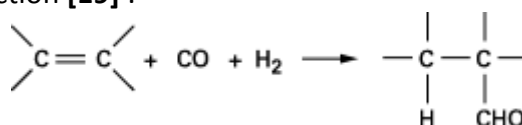


choisi dans le groupe formé par les éléments suivants: Si, Al, Ti, Zr, Sn, Zn, Mg, ou Ln - où Ln est une terre rare, c'est-à-dire un élément de numéro atomique compris entre 57 et 71 inclus) ;

2. la réduction dudit précurseur en présence d'au moins un composé réducteur ;
3. le dépôt sur le précurseur réduit de titane.

### 2.3.2. Procédé Oxo

Un deuxième procédé historiquement célèbre à base de sulfate de cobalt est le procédé « oxo ». Ce procédé est une hydroformylation, qui consiste à faire réagir un composé oléfinique avec un mélange d'oxyde de carbone et d'hydrogène sous pression pour former un aldéhyde selon la réaction [19] :



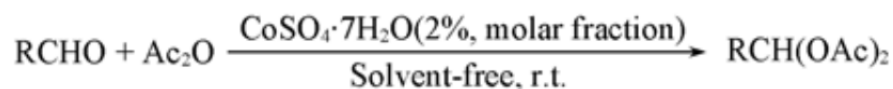
La synthèse oxo se fait pour les C<sub>7</sub> à une température comprise entre 170 et 185°C sous une pression de 18 à 25 MPa et pour les C<sub>8</sub> à une température comprise entre 150 et 175°C sous une pression de 20 à 30 MPa [20]<sup>13</sup>.

A noter que depuis 1974, la plupart des unités de production d'aldéhydes par catalyse au cobalt ont été remplacées par des unités opérant dans des conditions plus douces, à plus basse pression, en présence de catalyseurs au rhodium [19].

### 2.3.3. Autres réactions

L'utilisation d'un catalyseur à base de sulfate de cobalt est rapportée dans diverses publications :

- pour le traitement des gaz, notamment des effluents gazeux industriels, contenant des composés soufrés, en vue de la transformation catalytique de ces composés en produits facilement éliminables (transformation par exemple des oxydes de sulfures en sulfure) [21] [22]<sup>14</sup>,
- pour le traitement des eaux (dépollution par transformation de la pollution organique en dioxyde de carbone et en l'eau) [8] [23],
- dans les réactions d'hydrogénation [24],
- pour la déshydratation d'alcools [25],
- pour la synthèse de diacétates à partir d'aldéhydes [26] :



- ...

<sup>13</sup> Aucune source bibliographique récente détaillant cette utilisation n'ayant pu être identifiée, les détails fournis sont basés sur la source bibliographique [20] datant de 1985. Cela ne remet pas en cause l'utilisation identifiée puisqu'elle se base sur une source récente (la source [19] datant de 2003) mais les détails concernant l'utilisation peuvent avoir légèrement évolué depuis la parution de la source bibliographique [20].

<sup>14</sup> La source bibliographique [22] date de 1976, elle permet toutefois de fournir des détails complémentaires à la source [21] qui date, elle, de 1999.

## 2.4. Autres utilisations

D'autres utilisations du sulfate de cobalt sont rapportées par la littérature (dont des sources françaises), sans précision sur les procédés mis en œuvre :

- dessiccateur pour les encres lithographiques et les vernis [2] [5], ainsi que pour les peintures et le linoléum [4],
- additif dans l'alimentation destinée aux animaux en tant que supplément minéral (le cobalt permet de synthétiser la vitamine B12) [4]. Le sulfate de cobalt peut être également ajouté indirectement dans les fertilisants destinés aux pâturages où le fourrage est à faible teneur en cobalt, afin d'assurer un apport suffisant en cobalt au bétail [4] [8]. Les tâches où les opérateurs sont susceptibles d'être exposés à la substance sont la préparation de prémix et de mélanges : réception des ingrédients, transfert, dosage, manipulation, mélangeage, conditionnement [27].
- fabrication de thermistors et varistors [8] [10],
- fabrication de batteries rechargeables (électrodes à base de cobalt) [2] [4] [8].

## 3. Autres utilisations (à l'étranger ou sans localisation identifiée)

Dans les années 1960, le sulfate de cobalt était utilisé pour améliorer la stabilité de la mousse dans la bière. Cette pratique a été arrêtée suite à une épidémie de « cardiomyopathie du buveur de bière » liée au cobalt.

Le cobalt était également utilisé dans des médicaments vétérinaires destinés à prévenir et traiter la déficience en cobalt chez les ruminants (responsable d'une baisse de l'appétit et du poids, d'une anémie et d'une débilité). Il était également utilisé pour traiter certaines formes d'anémie non réactives aux autres traitements. Il semble que ces utilisations ne soient plus d'actualité [4].

## 4. Produits finis susceptibles de contenir du sulfate de cobalt

Le sulfate de cobalt entre dans la composition de peintures, encres et vernis en tant qu'adjuvant (agent de dessiccation, colorant).

Les fertilisants à base de sulfate de cobalt trouvés dans la littérature présentent une concentration en sulfate de cobalt inférieure à 0,1%.

Certains compléments alimentaires destinés à l'homme contiennent du sulfate de cobalt, mais en des concentrations inférieures à 0,1%.

## 5. Récapitulatif des principaux secteurs d'activités

Tableau 2 : Secteurs d'activité potentiellement utilisateurs de sulfate de cobalt en France en 2010

Code NAF 2008	Correspondance	Activités, opérations, procédés susceptibles de mettre en œuvre du sulfate de cobalt	Tâches
---------------	----------------	--	--------

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2007-SA-0426**

Code NAF 2008	Correspondance	Activités, opérations, procédés susceptibles de mettre en œuvre du sulfate de cobalt	Tâches
06.20Z <sup>(**)</sup>	Extraction de gaz naturel	Sulfate de cobalt utilisé pour la fabrication de catalyseurs intervenant dans la désulfuration des gaz	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
10.91Z	Fabrication d'aliments pour animaux de ferme	Sulfate de cobalt utilisé en tant que supplément minéral dans l'alimentation destinée au bétail	Préparation de prémix et de mélanges : réception des ingrédients, transfert, dosage, manipulation, mélangeage, conditionnement <b>[27]</b>
19.20Z <sup>(**)</sup>	Raffinage du pétrole	Sulfate de cobalt utilisé pour la fabrication de catalyseurs intervenant dans des réactions d'hydrogénation, de désulfuration et d'hydroformylation (synthèse Oxo)	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
20.12Z	Fabrication de colorants et de pigments	Sulfate de cobalt utilisé comme agent colorant pour la fabrication de colorants et de pigments	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
20.13B <sup>(**)</sup>	Fabrication d'autres produits chimiques inorganiques de base n.c.a.	Sulfate de cobalt utilisé pour la fabrication d'un catalyseur intervenant dans l'oxydation de produits soufrés	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
20.14Z <sup>(**)</sup>	Fabrication d'autres produits chimiques organiques de base	Sulfate de cobalt utilisé pour la fabrication d'un catalyseur intervenant pour la synthèse de divers produits chimiques organiques : essences synthétiques, hydroformylation, aldéhydes, déshydratation d'alcools, synthèse de diacétates etc...	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
20.15Z	Fabrication de produits azotés et d'engrais	Fabrication de fertilisants à base de sulfate de cobalt pour les cultures destinées à l'alimentation du bétail	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
20.30Z	Fabrication de peintures, vernis, encres et mastics	Sulfate de cobalt utilisé comme agent de dessiccation dans les encres, vernis et peinture	Préparation des mélanges : pesée, chargement, broyage <b>[7]</b>
20.59Z	Fabrication d'autres produits chimiques n.c.a.	Sulfate de cobalt utilisé pour la fabrication de catalyseurs à base de cobalt	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
23.11Z	Fabrication de verre plat	Sulfate de cobalt utilisé comme agent colorant pour le verre	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
23.13Z	Fabrication de verre creux	Sulfate de cobalt utilisé comme agent colorant pour le verre	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
23.19Z	Fabrication et façonnage d'autres articles en verre, y compris verre technique	Sulfate de cobalt utilisé comme agent colorant pour le verre	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
23.31Z	Fabrication de carreaux en céramique	Sulfate de cobalt utilisé comme colorant et agent azurant pour la céramique	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques

Code NAF 2008	Correspondance	Activités, opérations, procédés susceptibles de mettre en œuvre du sulfate de cobalt	Tâches
23.41Z	Fabrication d'articles céramiques à usage domestique ou ornemental	Sulfate de cobalt utilisé comme colorant et agent azurant pour la céramique	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
23.49Z	Fabrication d'autres produits céramiques	Sulfate de cobalt utilisé comme colorant et agent azurant pour la céramique	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
25.61Z	Traitement et revêtement des métaux	Sulfate de cobalt utilisé dans les procédés de : - électrodéposition - électrocoloration - traitement de passivation	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
26.11Z	Fabrication de composants électroniques	Sulfate de cobalt utilisé pour la fabrication de thermistors et varistors	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
26.80Z	Fabrication de supports magnétiques et optiques	Sulfate de cobalt utilisé pour la fabrication de revêtement des supports d'enregistrement magnétique	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
27.20Z	Fabrication de piles et d'accumulateurs électriques	Sulfate de cobalt utilisé pour la fabrication de batteries rechargeables	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
36.00Z <sup>(**)</sup>	Captage, traitement et distribution d'eau	Sulfate de cobalt utilisé pour la fabrication de catalyseurs intervenant dans les traitements des eaux	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
43.34 Z <sup>(*)</sup>	Travaux de peinture et vitrerie	Utilisation de peinture à base de sulfate de cobalt	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques
72.19Z	Recherche-développement en autres sciences physiques et naturelles	Utilisation du sulfate de cobalt pour la préparation de solutions de cobalt et dans diverses réactions chimiques, notamment la synthèse de catalyseurs à base de cobalt	Aucune tâche identifiée lors des recherches bibliographiques

<sup>(\*)</sup> Secteur d'activité susceptible d'utiliser la substance mais constitué d'utilisateurs isolés

<sup>(\*\*)</sup> Secteur secondaire (secteur d'activité susceptible d'utiliser une substance fabriquée à partir du sulfate de cobalt)

## 6. La substitution

Sur la base des informations identifiées dans la bibliographie présente dans le rapport final<sup>15</sup>, un examen des données terrain par une investigation auprès d'un échantillon d'entreprises françaises utilisatrices de substances CMR a été menée par l'Anses afin d'identifier des solutions de substitution mises en œuvre.

Deux industriels ont accepté de partager leurs informations sur la substitution du sulfate de cobalt avec l'Anses.

Le sulfate de cobalt a été substitué par un mélange contenant du carbonate de cobalt à incorporer exclusivement dans les aliments pour animaux.

Un autre industriel a partagé ses travaux en cours de recherche sur la substitution du sulfate de cobalt par du chlorure de manganèse en tant que catalyseur.

L'Anses a partagé ces 2 expériences de substitution déclarées par ces 2 industriels sur son

<sup>15</sup> R-AA-1001-1a : Rapport final – Afsset / Caractérisation substances CMR

site : [www.substitution-cmr.fr](http://www.substitution-cmr.fr) . Pour mémoire, l'Anses ne réalise en aucun cas une évaluation des risques des substituts identifiés. Ces exemples ne doivent pas être lus comme des modèles de substitution à appliquer directement pour ces substances mais comme une incitation à engager une démarche de substitution. L'agence rappelle que l'évaluation des risques doit, en tout état de cause, être effectuée par l'entreprise elle-même. Elle encourage pour cela l'utilisateur à s'entourer des compétences appropriées par le biais, notamment, des chargés de prévention, médecins du travail, ingénieurs-conseils, etc.

## **7. Références bibliographiques**

- [1] : Inventaire CMR. Base de données de l'INRS. 2005.
- [2] : IARC Summary and Evaluation (Volume 86). Centre international de Recherche sur le Cancer. 2006.
- [3] : <http://www.periodieksysteem.com/archi.htm> : élément Cobalt. Date de consultation : 11/2009.
- [4] : Report on carcinogens (11th edition) « Cobalt Sulfate ». National Toxicology Program. 17/04/2002.
- [5] : Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - « Cobalt et ses dérivés ». A. PICHARD. INERIS. Version N°2. Avril 2006.
- [6] : Site internet de Smart.Conseil – France. Date de mise à jour : 2003.  
<http://pagesperso-orange.fr/smart2000/cobalt.html>
- [7] : Fiche d'aide au repérage FAR 12 - Fabrication de peintures. INRS. octobre 2008.
- [8] : Le point des connaissances sur le Cobalt. INRS. ED 5011. 2001.
- [9] : Electrodeposition et galvanisation, Guide des moyens de contrôle des contaminants de l'air. Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec., 2003.
- [10] : Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Robert R Lauwerys, Vincent Haufroid, Perrine Hoet, Dominique Lison. 5ème édition. MASSON. 2007.
- [11] : Caractérisation de multicouches magnétiques CuCo électrodéposées. P. Nallet et E. Chassaing. JOURNAL DE PHYSIQUE IV Colloque C7, supplément au Journal de Physique III, Volume 6. novembre 1996.
- [12] : Vade-mecum anodisation. Adal (Association pour le développement de l'aluminium anodisé ou laqué). Date de consultation : 11/2009.  
[http://www.adal.asso.fr/documents/vademecum\\_anodisation.pdf](http://www.adal.asso.fr/documents/vademecum_anodisation.pdf)
- [13] : Chromating bath and process for finishing surfaces of zinc, zinc alloys or cadmium. Jeannier, Eliane. EP19950402602. 01/20/1999.
- [14] : Characterization of Cobalt Sulfate supported on Zirconia and Activity for Acid Catalysis. J. Rack Sohn and co. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, Vol 5., No 4, 253-260. December 1999.
- [15] : Site internet de Todini and co, Distribution de produits chimiques ; Sels et oxydes de métaux non ferreux. Date de consultation : 01/2010  
<http://www.todiniandco.fr/produits/cobalt/sulfate-cobalt.html>
- [16] : Synthesis gas conversion process using a cobalt and titanium containing catalyst. Chaumette, Patrick, Clause, Olivier, Azib, Hedi. EP19970400730. 09/26/2001.
- [17] : Site internet « Wikipédia ». Date de mise à jour : 14/11/09. <http://fr.wikipedia.org/> « Procédé Fischer-Tropsch »
- [18] : Preliminary screening-technical and economic assessment of synthesis gas to fuels

and chemicals with emphasis on the potential for biomass-derived syngas. P.L. Spath and D.C. Dayton. National Renewable Energy Laboratory. NREL/TP-510-34929. December, 2003.

**[19]** : Hydroformylation des alcènes (ou oléfines). Techniques de l'ingénieur. 10 mars 2003. <http://www.techniques-ingenieur.fr/book/i5750/hydroformylation-des-alcenes--ou-olefines-.html>

**[20]** : Procédés de pétrochimie: Les grands intermédiaires oxygénés, chlorés et nitrés. Alain Chauvel, Gilles Lefebvre, L. Castex, Pierre Lep. Édition: 2, vol. 2. 1985.

**[21]** : Use of a catalyst with base of molybdenum for direct oxidation at low temperature of sulphurous compounds into sulphur and/or sulphates. Nedez, Christophe, Legendre, Olivier. EP19970948989. 09/29/1999.

**[22]** : Supported cobalt sulfate desulfurization catalyst. Katz Sheldon B., Burton Jr., Frederick J., Cullo Leonard A.. 06/29/1976.

**[23]** : Site internet « Congo vision ». Date de mise à jour : 2005.  
<http://www.congovision.com/science/kitenda.html>

**[24]** : BREF - Document de référence sur les meilleures techniques disponibles pour l'industrie des composés organiques à grand volume de production. Février 2003.  
[http://aida.ineris.fr/bref/bref\\_cadres.html](http://aida.ineris.fr/bref/bref_cadres.html)

**[25]** : Investigation of alcohol dehydration by a cobalt(II) sulfate-promoted  $\gamma$ -alumina catalyst inside a gas chromatograph injection port. SKRDLA P. J.; ROBERTSON R. T.. vol. 194, no1-2, pp. 255-265. Journal of molecular catalysis. 2003.

**[26]** : Cobalt Sulfate as a Recyclable Catalyst for Chemoselective Synthesis of Diacetates from Aldehydes. WANG Min, TIAN Gui-fu, SONG Zhi-guo and JIANG Heng. Chem. Res. Chinese Universities. 25(4), 455-457. 2009.

**[27]** : Fiche d'aide au repérage FAR 18 - Agroalimentaire / Fabrication d'aliments pour bétail. INRS. juillet 2008.



### ANNEXE 3

#### Exemples d'utilisation du sulfate de cobalt heptahydraté (n° CAS 10026-24-1)

Dans le cadre de sa mission permanente « substitution des CMR », le dichlorure de cobalt et le sulfate de cobalt ont fait l'objet d'une étude de filière menée par des bureaux d'étude externes. Au cours de la phase de contact des entreprises, certains industriels ont partagé des informations avec l'Anses sur le sulfate de cobalt heptahydraté (n° CAS 10026-24-1) bien qu'il ne faisait pas partie de la liste initiale des substances à étudier. Ces informations spontanément déclarées par l'industriel sont également publiées sur le site [www.substitution-cmr.fr](http://www.substitution-cmr.fr).

Deux industriels ont indiqué utiliser le sulfate de cobalt heptahydraté pour apporter l'élément cobalt dans l'alimentation des ruminants.

Le cobalt est un oligoélément pour de nombreux organismes eucaryotes ou procaryotes. Les stations d'épuration biologiques d'eaux industrielles peuvent être déficientes en cet élément. Dans ce cas, l'apport de cobalt en très faible quantité est indispensable au bon fonctionnement de ces dernières. Un industriel a notamment déclaré fabriquer et commercialiser des solutions d'oligoéléments de cobalt pour les stations d'épuration d'eaux industrielles.

Aucune information relative à des expériences de substitution n'a été rapportée.

---

# **Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel**

**Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure  
des niveaux d'exposition sur le lieu de travail  
pour le cobalt et ses composés à l'exception du cobalt associé  
au carbure de tungstène**

---

**Mission permanente VLEP  
[Saisine N° : 2007-SA-0426]**

## **RAPPORT d'expertise collective**

**CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents  
chimiques en milieu professionnel »**

**Groupe de travail « effets sanitaires » et  
Groupe de travail « métrologie »**

**Avril 2013**

## Mots clés

---

Valeurs limites, exposition professionnelle, niveaux d'exposition, milieu professionnel, recommandation, cobalt soluble, cobalt insoluble, effets santé, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, valeur référence, cancérogène

## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE** : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### GROUPES DE TRAVAIL « EFFETS SANITAIRES »

---

#### Président

M. Stéphane BINET Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement (Institut National de Recherche et de Sécurité INRS) - Compétences : toxicologie

#### Membres

M. Marc BARIL – Conseiller scientifique (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail (IRSST)) – Compétences : Toxicologie, chimie

Me Irina CANU -Epidémiologiste à l'IRSN- Compétences : Epidémiologie

Me Carole DUPLAINE- IPRP à Sud Loire santé au travail - Compétences : toxicologie

M. Christian LAURENT- Consultant indépendant- Compétences : toxicologie génétique, biosurveillance

M. Paolo LAURIOLA- Médecin-epidémiologiste ARPA Emilia-Romagna- Compétences : épidémiologie, médecine, toxicologie

Me Caroline MAISONNEUVE -Toxicologue DGA Compétences - toxicologie, évaluation des risques, élaboration de valeurs de références.

Me Mireille MATRAT- Médecin du travail Université Paris XII - Compétences : médecine du travail, toxicologie, épidémiologie

M. Fabrizio PARISELLI -Toxicologue CNRS- Compétences : toxicologie

M. Jean-Paul PAYAN -Chercheur INRS- Compétences : toxicologie toxicologie, pharmacocinétique

#### Coordination scientifique

Me Nathalie Duclovel-Pame

Me Mounia El Yamani

## COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés pour la partie « effets sanitaires » par le CES suivant :

### Président

M. François PAQUET – Expert senior en radioprotection chargé d'évaluations scientifiques (IRSN) – Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques

### Membres

M. Billy AMZAL – Ingénieur de recherche (IRD) – Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation

M. Marc BARIL – Conseiller scientifique (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail (IRSST)) – Compétences : Toxicologie, chimie

Mme Michèle BERODE – Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement (INRS) - Compétences : toxicologie

M. Patrick BRETON - Expert Adjoint au chef de la division "Risques" / Ingénieur de recherche Ministère de la Défense – Compétence : Toxicologie

Mme Fatiha ELGHISSASI – Professionnelle scientifique (IARC) - compétences : biochimie, évaluation de la cancérogenèse

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie

M. Luc FONTANA – médecin PU/PH (CHU Saint-Etienne) – Compétences : médecine et santé au travail, toxicologie

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN - Directeur du Laboratoire de Dermatochimie (Université de Strasbourg) – Compétences : dermatochimie, allergies, immunologie

M. Renaud PERSOONS – Assistant hospitalo-universitaire (CHU Grenoble) – Compétences : toxicologie, IBE

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE

M. David VERNEZ – Chef de groupe (IST) – Compétences : Hygiène industrielle

M. Claude VIAU – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - Direction Déléguée aux Applications (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Me Mounia EL Yamani

Me Dominique Brunet

### **Contribution scientifique**

Me Nathalie Duclovel-Pame

Me Mounia EL Yamani

Me Amandine Paillat

### **Secrétariat administratif**

Me Séverine Boix



---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés pour la partie « métrologie » par le CES VLEP 2007-2010 dont la composition était la suivante :

### Président

M. François PAQUET – chef de laboratoire (institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, IRSN) – Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique

### Membres

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement (INRS) – Compétences : Toxicologie

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude (INERIS) – Compétences : toxicologie

Mme Brigitte DIERS – Directrice de l'unité de prévention du risque chimique et chargée de mission pour le département Chimie du CNRS - Compétences : toxicologie (n'a pas participé à l'expertise)

Mme Marie DONNADIEU-CLARAZ – Ingénieur de recherche (IRSN) – Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne. (n'a pas participé à l'expertise)

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département (INRS) – Compétences : toxicologie (clinique), toxicovigilance, évaluation des risques

Mme Françoise FALSON – Professeur des universités, directrice de laboratoire (Université Lyon 1). Compétences : toxicologie cutanée, pénétration cutanée, modélisation de l'absorption cutanée (n'a pas participé à l'expertise)

M. Antony FASTIER – chef d'unité toxicologie et santé du travailleur (Afssa) – Compétences : toxicologie, évaluation des risques

Mme Sonia GRIMBUHLER : Chercheur (CEMAGREF) – Compétences : Chimie, toxicologie, exposition cutanée

M. Jean-Marie HAGUENOER – Professeur en toxicologie (Retraité) – Compétences : Toxicologie, surveillance biologique, IBE

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (Institut de veille sanitaire, IVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels.

Mme Saadia Kerdine-Roemer – Enseignant chercheur (université Paris Sud) – Compétences : toxicologie (immunotoxicologie, sensibilisation cutanée) (n'a pas participé à l'expertise)

M. Christian LECARPENTIER – Retraité Pharmacien général inspecteur (Service de Santé des Armées) – Compétences : toxicologie, chimie, surveillance biologique. (a démissionné le 1<sup>er</sup> décembre 2009). (n'a pas participé à l'expertise)

Mme Tatiana MACE – Ingénieur (Laboratoire de surveillance de la qualité de l'air du LNE) – Compétences : Chimie, métrologie atmosphérique.

Mme Mireille MATRAT – Médecin, maître de conférence des universités et praticien hospitalier (CHI de Créteil) – Compétences : toxicologie (industrielle, respiratoire)

Mme Catherine NISSE – Maître de conférences et praticien hospitalier (Université de Lille 2) – Compétences : Toxicologie, surveillance biologique, IBE

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : Toxicologie, surveillance biologique, IBE

Mme Marie-Odile RAMBOURG – Evaluator senior (Afssa) – Compétences : toxicologie expérimentale/clinique, toxicovigilance, évaluation de risques, surveillance biologique (biométrie)

M. Jean-Paul SANDINO – Chef du département « métrologie des polluants » (INRS) – Compétences : chimie, métrologie atmosphérique (a démissionné le 16 novembre 2009).

M. Michel SLOIM – Ingénieur chimiste au Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP) – Compétences : chimie, métrologie atmosphérique

M. Alain SOYEZ – ingénieur conseil, responsable de laboratoire (CRAM Nord Picardie) – Compétences : chimie, métrologie atmosphérique

Mme Muriel STOKLOV –Praticien hospitalier (CHU de Grenoble) – Compétences : métrologie atmosphérique, surveillance biologique, IBE.

Mme Maylis TELLE-LAMBERTON – Expert épidémiologiste (IRSN). Compétences : épidémiologie des risques professionnels (a démissionné le 14 décembre 2009)

M. Claude VIAU – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : Chimie, surveillance biologique, métrologie atmosphérique, évaluation de risques, toxicologie industrielle/expérimentale

M. Raymond VINCENT – Chef du laboratoire caractérisation du risque chimique (INRS) – Compétences : chimie, métrologie atmosphérique, évaluation des expositions, modélisation de l'exposition professionnelle

#### **Coordination scientifique**

Me Mounia El Yamani

Me Dominique Brunet

#### **Contribution scientifique**

Me Amandine Paillat

## Sommaire

Présentation des intervenants.....	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions .....	11
1. Présentation de la question posée.....	11
2. Contexte.....	11
3. Organisation de l'expertise .....	13
4. Description de la méthode.....	13
5. Résultats de l'expertise collective concernant les « effets sanitaires » du cobalt métallique et ses composés inorganiques, i.e. les sels et les oxydes .....	14
6. Résultats de l'expertise collective concernant l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail .....	22
7. Conclusions.....	22
8. References .....	22
Sigles et abréviations .....	24
Glossaire.....	26
Préambule.....	27
1 Avant Propos.....	30
2 Information sur les dérivés traités.....	31
<b>2.1 Liste des substances concernées .....</b>	<b>31</b>
<b>2.2 Classifications EU de quelques dérivés de cobalt.....</b>	<b>32</b>
<b>2.3 Classification CIRC .....</b>	<b>33</b>
<b>2.4 Tableau des maladies professionnelles.....</b>	<b>33</b>
<b>2.5 VLEP existantes.....</b>	<b>34</b>

3	Synthèse du SCOEL .....	35
4	Toxicocinétique – Métabolisme.....	36
<b>4.1</b>	<b>Absorption par inhalation.....</b>	<b>36</b>
<b>4.2</b>	<b>Absorption cutanée.....</b>	<b>38</b>
<b>4.3</b>	<b>Distribution .....</b>	<b>38</b>
<b>4.4</b>	<b>Métabolisme.....</b>	<b>40</b>
<b>4.5</b>	<b>Elimination et excrétion .....</b>	<b>40</b>
5	Toxicité générale .....	42
<b>5.1</b>	<b>Toxicité chez l’homme .....</b>	<b>42</b>
5.1.1	Toxicité aiguë.....	42
5.1.2	Toxicité subchronique et chronique.....	42
<b>5.2</b>	<b>Toxicité chez l’animal.....</b>	<b>50</b>
5.2.1	Toxicité aiguë.....	50
5.2.2	Toxicité subchronique.....	51
5.2.3	Toxicité chronique.....	60
5.2.4	Mutagénicité.....	67
<b>5.3</b>	<b>Cohérence « animal-homme » .....</b>	<b>68</b>
6	Construction des VLEP .....	69
<b>6.1</b>	<b>Choix de l’effet critique.....</b>	<b>69</b>
<b>6.2</b>	<b>Choix de l’étude clé.....</b>	<b>69</b>
<b>6.3</b>	<b>Identification de la dose repère (POD : Point of Departure).....</b>	<b>70</b>
<b>6.4</b>	<b>Construction de la VLEP-8h- Application des facteurs de sécurité .....</b>	<b>70</b>
<b>6.5</b>	<b>Construction de la VLCT-15 min .....</b>	<b>71</b>
<b>6.6</b>	<b>Attribution de la mention peau.....</b>	<b>71</b>
7	Conclusion.....	72
8	References .....	73
Partie B – Rapport d’évaluation des méthodes de mesure des niveaux d’exposition sur les lieux de travail .....		80
1.	Informations générales .....	81
<b>1.2</b>	<b>Propriétés physico-chimiques .....</b>	<b>86</b>
2.	VLEP existantes .....	89
<b>2.1</b>	<b>VLEP européennes.....</b>	<b>89</b>
<b>2.1.1</b>	<b>France.....</b>	<b>89</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Angleterre.....</b>	<b>89</b>
<b>2.2</b>	<b>VLEP américaines .....</b>	<b>89</b>

<b>2.2.1 Québec</b> .....	<b>89</b>
<b>2.2.2 OSHA</b> .....	<b>90</b>
<b>2.2.4 NIOSH</b> .....	<b>90</b>
3. Présentation et discussion des méthodes de mesure des composés inorganiques du cobalt dans l'air des lieux de travail .....	92
4. Bibliographie .....	97
Annexes partie A : Evaluation des effets sanitaires .....	99
Construction de la BMD .....	100
Annexes partie B : Evaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail .....	104
Annexe B1 - Références à consulter fournissant des informations sur les constantes physico-chimiques des substances et leurs domaines d'utilisation.....	105
Annexe B2 - Méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle : Principales sources à consulter.....	107
Annexe B3 - Principaux critères et exigences de la norme NF EN 482 :2006.....	109
Annexe 2 : Consultation publique .....	111
Annexe 3 : Suivi des actualisations du rapport .....	112
Annexe 4 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts .....	113

## Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

### Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour

### le cobalt et ses composés à l'exception du cobalt associé au carbure de tungstène

---

Ce document synthétise et présente les travaux du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP)

---

#### 1. PRÉSENTATION DE LA QUESTION POSÉE

L'Anses a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le cobalt et ses composés.

La France dispose actuellement d'une valeur moyenne d'exposition sur 8 heures pour le cobalt carbonyle et le cobalt hydrocarbonyle de  $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$  (en cobalt). Elles ont été fixées par la circulaire du 13 mai 1987<sup>1</sup>.

La direction générale du travail a demandé à l'Anses de réévaluer cette valeur et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires pour l'ensemble des composés du cobalt et ce quelle que soit leur solubilité.

#### 2. CONTEXTE

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'Anses);
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase est de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, en fonction des problèmes de faisabilité technico-économique.

---

<sup>1</sup> Complétant et modifiant la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail.

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES VLEP à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessite généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs peuvent être recommandées par le CES :

- une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.

- une valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme.

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en  $\text{mg.m}^{-3}$ , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;

- soit en  $\text{mg.m}^{-3}$ , uniquement pour les aérosols liquides et solides ;

- soit en  $\text{f.cm}^{-3}$ , c'est-à-dire en fibres par  $\text{cm}^3$  pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;

- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité

de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme NF EN 482 : 2006 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ».

### 3. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES « VLEP ») l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté :

- le groupe de travail « effets sanitaires » pour la réalisation des travaux d'expertise relatifs aux effets sanitaires ;
- un rapporteur parmi les experts du CES VLEP pour l'évaluation des méthodes de mesures.

Trois agents de l'Anses ont contribué à ces travaux et se sont chargés de la coordination scientifique des différents groupes d'experts.

Les travaux de ce groupe et de ce rapporteur ont été soumis régulièrement au CES VLEP tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport final tient compte de l'ensemble des observations.

Cette expertise est ainsi issue d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires et a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

### 4. DESCRIPTION DE LA MÉTHODE

#### Pour l'évaluation des effets sur la santé :

Un rapport de synthèse a été élaboré par l'Anses et soumis au GT « effets sanitaires » qui l'a commenté et complété.

Les informations du rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires des composés solubles et insolubles du cobalt proviennent essentiellement de synthèses effectuées par des organismes de renommées internationales : ATSDR, 2004 ; NTP, 1998 et 2002 et CIRC 1997. Un complément de bibliographie a été recherché de 2004 à 2011 sur Medline et Toxline.

#### Pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

Les différents protocoles de mesure des composés solubles et insolubles du cobalt dans l'air des lieux de travail ont été recensés et regroupés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières ont ensuite été évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme NF EN 482 : 2006 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». La liste des principales sources consultées est précisée dans le rapport.



Le classement de ces méthodes est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes validées : la majorité des critères de validation est satisfaite (étendue de mesure, incertitudes, sensibilité, conservation des prélèvements...)
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives : des critères majeurs de validation ne sont pas précisés dans les protocoles ou ne sont pas suffisamment explicités.

Une étude comparative et détaillée des méthodes classées en catégorie 1 est réalisée au regard des différentes données de validation et de la faisabilité technique, de manière à recommander la ou les méthodes les plus appropriées pour la mesure des concentrations aux fins de comparaison aux VLEP.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé lors de sa séance du 9 septembre 2011 ;
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail lors de la séance du 11 juin 2010.

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 17 novembre 2011.

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique du 18/10/2012 au 20/12/2012. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP qui a finalement adopté cette version finalisée le 4 avril 2013.

## **5. RÉSULTATS DE L'EXPERTISE COLLECTIVE CONCERNANT LES « EFFETS SANITAIRES » DU COBALT MÉTALLIQUE ET SES COMPOSÉS INORGANIQUES, I.E. LES SELS ET LES OXYDES**

### **5-1 Informations générales**

Le cobalt est un élément relativement rare qui existe naturellement souvent en association avec le nickel, argent, plomb, cuivre et minerai de fer. Les composés du cobalt responsables d'expositions professionnelles peuvent prendre plusieurs formes :

- composés insolubles,
- sels solubles ;
- mélange de composés de différentes solubilités
- cobalt associé à du carbure de tungstène, communément dénommée exposition « aux métaux durs ».

Les effets sanitaires observés peuvent être très différents selon le type de l'exposition, pour cette raison il a été proposé de traiter séparément l'exposition au cobalt sous forme soluble et/ou insoluble et celle du cobalt associé au carbure de tungstène. Une VLEP spécifique pour chacun des cas sera proposée le cas échéant.

Les données disponibles pour évaluer la toxicité chronique et le potentiel cancérigène par inhalation des composés de cobalt insolubles ne sont pas nombreuses, il est cependant important de s'intéresser particulièrement à ces substances notamment celles sous forme de poussières, puisque à l'instar du nickel, on ne peut exclure une différence de toxicité entre composés métalliques solubles et insolubles. Dans la mesure du possible, lors de la description des études la forme du cobalt concernée a toujours été spécifiée dans le rapport.

En revanche, chez l'animal, les données disponibles pour le cobalt soluble proviennent essentiellement du document NTP ayant traité la toxicité du sulfate de cobalt heptahydrate.

Les informations générales collectées sur ces substances permettent de souligner leur classification identique au niveau européen ainsi que leur inscription au sein des tableaux de maladies professionnelles<sup>2</sup>, qui est la même quel que soit le dérivé du cobalt.

En 2006, le CIRC a réévalué la cancérogénicité des composés du cobalt ; il a classé en 2B (cancérogène possible pour l'homme), le cobalt métallique sans coexposition avec du carbure de tungstène ainsi que les sels solubles de cobalt.

La VLEP 8H la plus basse actuellement recensée pour le cobalt et ses composés est de 0.02 mg.m<sup>-3</sup> recommandée par l'ACGIH et appliquée en Espagne et au Québec. Elle ne s'accompagne pas de recommandation de VLCT.

A noter qu'en octobre 2011, le NTP a mis en ligne un nouveau rapport d'évaluation des effets sur la santé du cobalt. Ce rapport complet a étudié les effets sanitaires du cobalt sous forme de poussières sur deux espèces animales (le rat et la souris) pendant une période de deux ans.

Le CES VLEP a pris connaissance des graphes et des tableaux disponibles ainsi que de l'avertissement informant que les données mises à disposition ne sont pas finalisées et susceptibles de subir des modifications. En effet, comme tout rapport sous forme de « draft », il n'est possible ni de l'utiliser ni de le citer.

Ainsi et malgré la qualité des données perçues dans le rapport NTP 2011, il n'a pas été possible de les utiliser pour construire des VLEP. Le CES ne s'interdit pas de revoir le présent rapport au moment où le nouveau document NTP sur les poussières de cobalt sera validé.

## 5-2 Toxicocinétique – Métabolisme

Les caractéristiques physico-chimiques jouent un rôle important dans la toxicocinétique et la toxicité des composés du cobalt.

Ainsi, le cobalt sous forme de particules peut-être inhalé puis déposé dans les voies respiratoires. Les grosses particules (diamètre entre 1 à 5 µm) se déposent préférentiellement dans les voies respiratoires supérieures où elles subissent des phénomènes d'impaction et de sédimentation. Les particules plus petites poursuivent leur chemin vers les voies respiratoires inférieures où elles peuvent subir une sédimentation, une diffusion et une précipitation électrostatiques. La fraction déposée varie selon l'âge, la taille et le volume respiratoire. Chez l'homme, la fraction de particules inhalées d'oxyde de cobalt varie de 50% de la dose inhalée (particules de diamètre de 0,8µm) à 75% (particules de diamètre de 1,7µm) (Foster et al 1989).

Les particules de cobalt déposées dans les voies respiratoires peuvent être absorbées dans le sang après dissolution ou mécaniquement transférées au tractus gastro-intestinal par l'action mucociliaire des voies respiratoires suivie de la déglutition

Les données sur la rétention de l'oxyde de cobalt (<sup>57</sup>Co utilisé comme traceur) dans les voies respiratoires de l'homme et de plusieurs espèces animales montrent une variation considérable selon les espèces. Chez l'homme, près de la moitié de la charge pulmonaire d'origine a persisté 6 mois après l'exposition alors que chez le rat, la clairance pulmonaire vis-à-vis du cobalt était presque complète après 6 mois.

---

<sup>2</sup> Les tableaux 65 et le 70 de maladies professionnelles incluent l'ensemble des dérivés du cobalt et les affections recensées sont de type allergiques en revanche les tableaux 70 bis et le 71 ne prennent en compte que les poussières de carbures métalliques frittés ou fondus contenant du cobalt, éléments qui ne sont pas inclus dans le présent rapport.

En tant que composant de la vitamine B12, le cobalt est un élément biochimique essentiel et se retrouve par conséquent dans la plupart des tissus. Il a été identifié dans le foie, les muscles, les poumons, les ganglions lymphatiques, le cœur, la peau, les os, les cheveux, l'estomac, le cerveau, les reins, le plasma, et la vessie de sujets non exposés, la plus grande concentration de cobalt étant retrouvée dans le foie (Collecchi et al 1986;. Forbes et al 1954;. Hewitt 1988; Ishihara et al.1987; Muramatsu et Parr, 1988; Teraoka 1981; Yamagata et al. 1962; Yukawa et al. 1980).

Une concentration accrue de cobalt a été retrouvée dans les poumons de travailleurs du secteur de la métallurgie et de mineurs de charbon exposés professionnellement au cobalt (Gerhardsson et al 1984; Hewitt 1988; Hillerdal et Hartung 1983; Teraoka 1981).

Des rats exposés à du cobalt métallique (de 0,001 à 0,5 mg.m<sup>-3</sup>) 24 heures/jour pendant 3 mois) avaient accumulé du cobalt dans la thyroïde, la rate, le foie et les reins. L'accumulation de cobalt a également été retrouvée dans les poumons en cas d'exposition > 0,001 mg.m<sup>-3</sup>.

Chez l'homme, suite à l'exposition à des composés insolubles de cobalt (cobalt, et oxydes de cobalt), la clairance, évaluée aussi bien par voie urinaire que fécale semble suivre une cinétique en trois phases.

La première phase, représente la clairance mucociliaire des particules déposées dans la région trachéo-bronchique, avec une demi-vie de l'ordre de 2 à 44 heures (Apostoli et al 1994; Mosconi et al. 1994b).

La deuxième phase a une demi-vie de l'ordre de 10 à 78 jours ; elle semble représenter la clairance des particules de cobalt au niveau du poumon ; elle est médiée par des macrophages (Beleznay et Osvay 1994; Mosconi et al, 1994b).

La troisième phase a une demi-vie de l'ordre de quelques années et représente la clairance à long terme au niveau du poumon (Bailey et al 1989; Beleznay et Osvay 1994; Mosconi et al, 1994b; Newton et Rundo 1971).

L'élimination du cobalt après exposition par inhalation est affectée par le temps d'exposition (augmentation de l'excrétion urinaire avec le temps d'exposition) et la taille des particules (le cobalt est majoritairement évacué mécaniquement vers le tractus gastro-intestinal lorsque l'aérosol est constitué de grosses particules) (Bailey et al 1989; Foster et al 1989).

Le taux d'excrétion urinaire semble être en corrélation avec le taux de translocation de cobalt des poumons vers le sang et le taux d'élimination fécale avec le taux de clairance mécanique du cobalt des poumons vers le tractus gastro-intestinal (André et al 1989;. Bailey et al 1989; Collier et al 1989; Kreyling et al. 1986, 1989, Patrick et al. 1989; Talbot et Morgan, 1989). On note un gradient d'élimination selon les espèces (du plus élevé au plus bas) suivant rat> souris> hamster>> cochon d'inde> babouin> homme> chien.

### 5-3 Toxicité générale

*Chez l'homme, autre effets que cancérogène*

Les effets aigus de poussières contenant du cobalt sont typiquement l'inflammation du nasopharynx. Cependant il n'est pas clair si cette inflammation résulte d'un effet irritant ou d'une réaction allergique immuno-médiée (ex : rhinite allergique) (Lison 1996). Les dermatites de contact sont souvent rapportées à la suite d'une exposition cutanée aiguë au cobalt métallique (Fischer et Rystedt, 1983)

Le cobalt est un allergène capable, dans certains cas, de produire une dermatite de contact, une rhinite, de l'asthme et éventuellement une alvéolite allergique.

Il semble que les propriétés allergisantes du cobalt proviennent essentiellement de l'exposition au métal lui-même, plutôt qu'à des sels ; Nielsen et al. (2000) ont démontré que l'exposition quotidienne répétée des mains à une solution de sels de cobalt n'a pas abouti à un eczéma chez les patients connus pour avoir une allergie au cobalt.

Chez les travailleurs exposés de façon chronique au cobalt métal les 2 principaux organes cibles sont la peau et les voies respiratoires (Lauwerys, 1994).

L'exposition chronique au cobalt sous forme de métal, de fumées ou de poussières cause des troubles respiratoires. Les symptômes vont de la toux à l'invalidité permanente. Une hypersensibilité des voies respiratoires, une dyspnée progressive, une diminution de la fonction pulmonaire, une perte de poids, de la dermatite ont également été décrites (Dorsit, 1970 [cité par NTP 2002]; NIOSH, 2001).

Des bronchites chroniques et une sensibilisation allergique peuvent aussi résulter d'une exposition prolongée à de la poudre de cobalt. Des cas peu ou mal documentés de pneumopathie interstitielle ont été signalés suite à l'exposition au cobalt seul.

Le tableau ci-dessous décrit les principales études épidémiologiques chez des travailleurs exposés au cobalt, seules celles ayant inclus des mesures de prélèvements atmosphériques ont été prises en compte.

	Type d'étude	Effets constaté	Forme de cobalt	NOAEL mg.m <sup>-3</sup>	LOAEL mg.m <sup>-3</sup>	Référence
Travailleurs		Resp	Métal	0,0175		Deng et al 1991
194 Travailleurs	Transversale	Resp (baisse de FEV, FVC, augmentation de la toux et irritation des voies aériennes supérieures)	Métal	0,0053	0,0151	Nemery et al 1992
82 Travailleurs	Transversale (ancienneté moy 8ans)	Resp (Dyspnée) Hémato (baisse de taux d'hématies 5%) Endocr (baisse de T3 7%) Cutané (Eczéma et érythème)	Metal et sels solubles		0,125	Swennen et al 1993)
48 Travailleurs	Transversale	Resp (baisse de FEV, FVC (10%), augmentation de la toux et dyspnée)	Polisseurs de diamants (métal)		0,0152-0,1355	Gennart and Lauwerys 1990
122 travailleurs	Longitudinale (suivi pendant 13 ans))	baisse significative du VEMS	Poudre métallique fine		0,04	Verougstraete et al 2004
224 travailleurs	Transversale (6-8 ans d'ancienneté)	Asthme et bronchite chronique	Chlorure de Cobalt associé au zinc		0,1	Roto et al 1980

**Tableau 1 : Effets de l'exposition chronique aux composés de cobalt en milieu professionnel**

D'autres effets ont été notés lors de l'exposition professionnelle à du cobalt insoluble ou soluble, notamment : une cardiomyopathie, caractérisée par des effets fonctionnels sur les ventricules, une hématotoxicité, une congestion du foie, des effets endocriniens et neurologiques. Cependant, les niveaux d'exposition de cobalt par inhalation associés à ces effets n'ont pas été déterminés.

#### *Chez l'homme, effets cancérigène et génotoxiques*

Peu d'études épidémiologiques du risque de cancer chez les travailleurs exposés au cobalt existent (Jensen et Tüchsen, 1990). Une incidence élevée de cancer du poumon a été retrouvée chez des mineurs anglais du cobalt mais l'étiologie n'est pas connue (Lauwerys et al . 2007). Les études épidémiologiques menées auprès de travailleurs dans des mines de cobalt aux États-Unis, au Canada, au Zaïre et d'autres pays n'ont pas permis de mettre en évidence une relation entre les expositions au cobalt et la présence de tumeurs (temps d'exposition supérieur à 8 ans et concentration du cobalt non déterminée). En revanche, le cobalt a été clairement identifié comme la cause de maladies respiratoires surtout lorsqu'il est sous forme métallique.

Lison et al 2001 ont montré in vitro que certaines activités biologiques de particules métalliques de cobalt pourraient ne pas s'expliquer par la présence d'espèces solubles du cobalt. Les particules de cobalt peuvent donc affecter l'intégrité de l'ADN à la fois par la production d'espèces activées d'oxygène (processus indépendant de la production de cations cobalt) et en inhibant le système de réparation par excision (processus basé sur la transformation des particules en ions cobalt (II) soluble).

#### *Chez l'animal*

Les études sur l'animal sont très nombreuses et il est proposé au lecteur de revenir au document princeps pour leur description.

Dans cette synthèse seule l'étude NTP est détaillée.

**Dans l'étude subchronique**, des rats F334/N (10 mâles, 10 femelles) et des souris B6C3F<sub>1</sub> (10 mâles et 10 femelles) ont été exposés à du sulfate de cobalt heptahydraté à des concentrations de 0 ; 0,3 ; 1 ; 3 ; 10 et 30 mg.m<sup>-3</sup>, pendant 6 heures/jour et 5 jours /semaine pendant 13 semaines ; ces concentrations correspondent respectivement à 0 ; 0,11 ; 0,38 ; 1,14 ; 3,8 ; 11,4 mg cobalt.m<sup>-3</sup>.

A la fin de l'étude les éléments principaux identifiés ont été une nécrose et une inflammation de l'épithélium des voies respiratoires (fosses nasales, larynx, trachée et bronchioles) signalées chez des rats exposés à 19 mg cobalt.m<sup>-3</sup> et des souris exposées à 1,9 mg cobalt.m<sup>-3</sup> (sulfate de cobalt) pendant plus de 16 jours. L'exposition de rats et de souris à du sulfate de cobalt pendant 13 semaines a entraîné des effets néfastes sur toutes les parties de l'appareil respiratoire, le larynx étant la partie la plus sensible. À des concentrations de cobalt  $\geq$  0,11 mg.m<sup>-3</sup> les rats et les souris ont développé une métaplasie du larynx ainsi qu'une infiltration histiocytaire des poumons. Chez le rat, une inflammation chronique du larynx a été retrouvée à une concentration  $\geq$  0,38 mg cobalt.m<sup>-3</sup> et des effets plus graves sur le nez, le larynx et les poumons ont été signalés à des expositions supérieures. Chez la souris, une inflammation aiguë du nez a été trouvée à une concentration  $\geq$  1,14 mg cobalt.m<sup>-3</sup> et des effets graves sur le nez, le larynx et les poumons ont été signalés à des doses plus élevées. (Bucher et al, 1990;. NTP, 1991).

Par ailleurs des effets autres que respiratoires : cardiaques, hématologiques, hépatiques et rénaux ont été constatés aux plus hautes doses.

Dans l'étude de toxicité chronique réalisée par le NTP, des groupes de 50 rats mâles et 50 femelles ont été exposés à des aérosols contenant 0, 0,3, 1,0 ou 3,0 mg.m<sup>-3</sup> de sulfate de cobalt heptahydraté, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 105 semaines.

Une augmentation de l'incidence des néoplasies alvéolaires / bronchiolaires a été notée après exposition des rats mâles à 1,14 mg cobalt.m<sup>-3</sup> et chez les rats femelles exposés à 0,38 mg cobalt.m<sup>-3</sup>. L'analyse statistique a révélé que les tumeurs se produisent de manière significative dans les deux sexes de rats ; de même, chez les souris des deux sexes exposées à 1,14 mg cobalt.m<sup>-3</sup>.

Le CIRC a analysé l'ensemble de ces données. Il estime que chez la souris, toutes les lésions alvéolaires/bronchiolaires prolifératives observées dans les poumons étaient similaires de celles survenues spontanément. Il note que le cobalt n'a pas provoqué une incidence accrue de tumeurs dans d'autres tissus que le poumon (CIRC, 2006).

En revanche chez le rat, le CIRC note que l'exposition au sulfate de cobalt heptahydraté provoque une augmentation de l'incidence de néoplasmes alvéolaires/bronchiolaires bénins et malins et de phéochromocytomes bénins et malins.

Le CIRC dans son document informe que l'interprétation des éléments de preuve disponibles concernant la cancérogénicité du cobalt chez les animaux de laboratoire est difficile parce que les rapports (en particulier celui du NTP sur le sulfate de cobalt heptahydraté) ne comportent pas suffisamment de détails pour une bonne analyse statistique des résultats ; cela concerne notamment le taux de survie des exposés par rapport aux groupes témoins (CIRC, 2006).

Par ailleurs, l'analyse fine des résultats de l'étude NTP aussi bien celle effectuée sur 10 animaux de chaque sexe pendant 13 semaines que celle faite sur 50 animaux de chaque sexe pendant 104 semaines montre une qualité de courbe dose réponse médiocre pour la majorité des effets constatés.

Enfin, le NTP dispose également d'une classification qualitative du potentiel cancérogène des substances qu'il étudie. Cette classification comprend deux catégories : celle des substances connues pour être des cancérogènes humains, et celle des substances raisonnablement suspectées d'être des cancérogènes humains. Le cobalt est classé dans la seconde catégorie du NTP.

## 5-6 Construction des valeurs limites d'exposition professionnelle

### Choix de l'effet critique

La cancérogénicité de cobalt n'a été étudiée que de façon limitée chez l'homme. Dans son document, le CIRC note que dans l'étude NTP où des rats ont été exposés à du sulfate de cobalt heptahydraté par inhalation, bien qu'un large spectre de manifestations inflammatoires et prolifératives ainsi que des lésions pulmonaires aient été observées, beaucoup des tumeurs cellulaires sont morphologiquement semblables à celles se produisant spontanément. La différence essentielle entre souris et rat réside dans le caractère majoritairement fibreux, squameux des atteintes alvéolaire / bronchiolaire chez ce dernier.

**Le CES indique que les preuves de cancérogénicité du cobalt et composés sont limitées, que les relations dose/réponse pour cet effet sont incertaines et décide d'établir une VLEP-8h pragmatique sur un autre effet que le cancer.**

Cependant et en accord avec les connaissances actuelles, le CES indique que le cancer est un effet stochastique pour lequel une relation dose-réponse linéaire à l'origine est admise; il est donc possible qu'un tel effet puisse se produire à des doses inférieures à celles donnant lieu à des effets non cancérogènes. La VLEP proposée n'aura donc pas pour objectif d'éviter d'éventuels effets cancérogènes mais plutôt de servir d'outil pour limiter les expositions.

Lors des expositions par inhalation au cobalt et ses composés, les effets sur les voies respiratoires apparaissent à des doses moindres que d'autres effets tels que la toxicité sur le myocarde et comme le montrent les études épidémiologiques examinées, les premiers



symptômes constatés chez les travailleurs exposés aux composés de cobalt sont de nature respiratoire.

**Le CES VLEP décide donc de retenir l'atteinte du système respiratoire comme effet critique pour construire la VLEP-8h pragmatique du cobalt et composés.**

#### Choix de l'étude clé

Dans les cohortes de travailleurs exposés professionnellement au cobalt qui ont été suivies, le risque d'atteinte du système respiratoire semble augmenter avec le niveau et/ou la durée de l'exposition. L'absence de mesures précises limite la fiabilité de toutes ces études.

L'étude NTP sur les rats pendant deux ans a été jugée la plus pertinente pour les raisons suivantes :

- C'est une étude sur deux ans c'est-à-dire vie entière pour le rat avec un scénario d'exposition proche de celui des travailleurs : 6h/j, 5j/s
- Une pré étude sur 13 semaines a permis le choix d'une gamme d'exposition équilibrée : 0 – 0,11-0,38-1,14 mg Co.m<sup>-3</sup>
- L'exposition est bien contrôlée, elle est effectuée par inhalation avec du cobalt sous forme d'aérosols
- Une relation dose réponse est retrouvée pour certains effets respiratoires et une construction de Benchmark dose a pu être effectuée pour chacun de ces effets.

#### Identification de la dose repère (POD : Point of Departure)

L'analyse des résultats a permis au CES de choisir les données issues de l'étude chronique sur deux ans et de retenir la protéinose observée chez le rat mâle comme effet critique. Celle-ci est définie comme une « atteinte pulmonaire caractérisée par l'accumulation d'une substance lipoprotéïnacée dans les espaces aériens distaux. Les principaux symptômes comprennent des difficultés respiratoires et une toux et des râles crépitants à l'inspiration (Inserm, 2004) ». Ces signes cliniques sont proches de ceux retrouvés chez le travailleur exposé au cobalt.

Le modèle « one stage » est celui qui corrèle le mieux aux résultats expérimentaux. Il permet d'identifier une BMD par inhalation chez le rat de 0,083 mg de Co.m<sup>-3</sup> et une BMDL à 10% de 0,07 mg de Co.m<sup>-3</sup>.

#### Construction de la VLEP-8h- Application des facteurs de sécurité

Partant d'un point de départ sous forme de BMDL à 10% de 0,07mg.m<sup>-3</sup>, il est proposé d'appliquer les facteurs de sécurité suivants :

- Un facteur d'extrapolation inter-espèces lié à la transposition des données chez le rat à l'homme de : 10.

En effet pour rappel, la VLEP proposée concerne tous les composés de cobalt quelle que soit leur solubilité. Des études montrent un gradient d'élimination espèce-dépendant des composés insolubles ; il est constaté que le rat élimine de ses poumons le cobalt beaucoup plus rapidement que l'Homme, ce qui signifie une sensibilité accrue de l'espèce humaine et justifie pleinement ce facteur de sécurité.

- Un facteur de sécurité lié à la variabilité inter individuelle. Ce facteur prend en compte la faible variabilité inter individuelle des animaux de laboratoire. Dans le cas d'une valeur élaborée pour des travailleurs, la population est considérée comme étant déjà relativement homogène (population adulte « saine »), de ce fait un FS de 3 est proposé



VLEP-8h =  $0,07/(10 \times 3) \approx 2,5 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ .

#### Construction de la VLCT-15 min

Aucune relation dose-réponse n'a pu être identifiée pour la construction de la VLCT.

De ce fait le CES VLEP, conformément à la méthodologie qu'il a adoptée, recommande de ne pas exposer les travailleurs pendant 15 min au-delà d'une valeur 5x VLEP8h soit  $12,5 \mu\text{gCo} \cdot \text{m}^{-3}$ .

#### Attribution de la mention peau

Selon Palmén 2005 (document princeps non disponible), Wahlberg a révélé un taux d'absorption de Cobalt de  $38 \text{ nmol} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$  ( $2,2 \text{ mg Co} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ ) après l'application in vitro d'une solution de chlorure de cobalt 0,085 M pendant 4h sur une peau d'abdomen humain (matériel d'autopsie, lavées avec du savon et de l'eau et congelées avant utilisation) (Wahlberg, 1965). En appliquant les critères ECETOC (ECETOC 1998) pour la notation peau, la dose absorbée est de 4,48 mg de Co. C'est 120 fois la quantité absorbée pendant 8h d'exposition à la VLEP proposée.

A partir de ces éléments, on peut conclure que l'exposition cutanée aux composés solubles de cobalt peut entraîner une absorption systémique significative et accorder la mention «peau» aux seuls composés solubles du cobalt.

### **6. RÉSULTATS DE L'EXPERTISE COLLECTIVE CONCERNANT L'ÉVALUATION DES MÉTHODES DE MESURE DES NIVEAUX D'EXPOSITION SUR LES LIEUX DE TRAVAIL**

Cinq méthodes pour le prélèvement et l'analyse de poussières de cobalt sont disponibles

L'étude de l'ensemble de ces méthodes fait apparaître des problèmes généraux liés plus au prélèvement (conformité de la fraction inhalable...) et à la mise en solution qu'à la technique d'analyse.

Aux valeurs de VLEP retenues par le CES, seule la méthode de prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-MS est adaptée et peut convenir.

### **7. CONCLUSIONS**

#### **Valeurs limites recommandées :**

VLEP-8h pragmatique =  $2,5 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$

VLCT-15min / (recommandation de ne pas dépasser 5x la VLEP-8h) =  $12,5 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$

Mention peau : oui pour les composés solubles

#### **Méthodes de prélèvements et de mesures recommandées**

La méthode de prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-MS est celle à retenir pour l'évaluation des expositions professionnelles aux fins de comparaison avec les valeurs limites.

### **8. REFERENCES**

- ACGIH. 2000. Cobalt: 2000 TLVs and BEIs: Threshold limit values for chemical substances and physical agents biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2004 Toxicological Profiles for cobalt. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=373&tid=64>

- Bucher JR, Elwell MR, Thomson MB, et al. 1990. Inhalation toxicity studies of cobalt sulfate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 15:357-372.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). 2006. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. Vol 86. 353 p <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol86/volume86.pdf> et Monographie du CIRC. Cobalt et ses composés. Vol. 52 (1991) : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol52/volume52.pdf>
- Lauwerys R.R, Haufroid V, Huet P, et al., 2007. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Paris. Masson. 2007.
- Lison D, De Boeck M, Verougstraete V, Kirsch-Volders M Update on the genotoxicity and carcinogenicity of cobalt compounds *Occup Environ Med* 2001;58:619–625
- Lison, D. 1996. Human toxicity of cobalt-containing dust and experimental studies on the mechanism of interstitial lung disease (hard metal disease). *Crit. Rev. Toxicol.* 26(6):585-616.
- NIOSH. 2001. REL (TWA), cobalt metal, dust, and fume. National Institute for Occupational Safety and Health. <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0146.html> February 23, 2001.
- NTP : Cobalt Dust [7440-48-4] Review of Toxicological Literature: February 2002 [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem\\_background/exsumpdf/cobaltdust.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/cobaltdust.pdf)
- NTP. 1991. NTP report on the toxicity studies of cobalt sulfate heptahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Institutes of Health, National Toxicology Program. NIH Publication No. 91-3124.
- NTP. 1998. NTP report on the toxicity studies of cobalt sulfate heptahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Institutes of Health National Toxicology Program. NIH Publication No. 471.
- OSHA. 2001. General industry, cobalt metal, dust, and fume. Occupational Safety and Health Administration. [http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH\\_229100.html](http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_229100.html)
- RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances). 2000. Cobalt. RTECS No. GF8750000. Produced by the National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH).

Maisons-Alfort, le 4 avril 2013

Au nom des experts du CES

François Paquet,

**président du CES**

## Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BMD : Benchmark dose

BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la dose correspondant à un niveau de réponse de préfixée

CE : Commission Européenne

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CL50 : Concentration Létale 50

CLP : désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

CMR : Cancérogène-Mutagène-Génotoxique

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT)

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CSLEP : Comité Scientifique en matière de Limites d'Exposition Professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

DECOS : Dutch Expert Committee on Occupational Safety

DL<sub>50</sub> : Dose Létale 50

ECB: European Bureau of Chemical

ECETOC: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals

EINECS : European Inventory of Existing Commercial Substances (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes)

ELINCS : European List of Notified Substances (liste européenne des substances notifiées)

EU-RAR : EU- Risk Assessment Report

GC/FID : Chromatographie en Phase Gazeuse avec Détection par Ionisation de Flamme

GESTIS : GEfahrStoffInformationsSystem (système d'information sur les substances dangereuses)

i.p. : intra péritonéale

IC : Intervalle de Confiance

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

INSHT : Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (Espagne)

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level; dose minimale entraînant un effet néfaste observé

LOD : Limit Of Detection (limite de détection)

LOQ : Limit Of Quantification (limite de quantification)

MDHS : Methods for the Determination of Hazardous Substances (méthodes définies par le HSE)

mmHg : Millimètres Mercure (unité)

MN : micronoyaux dans des lymphocytes binucléés

NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health (USA)

NOAEL : No Observed Adverse Effect; dose maximale sans effet néfaste observé

NOEC : No Observed Effect Concentration, concentration sans effet observé

NR : non renseigné

OEHHA : Office of Environmental Health Hazards Assessments

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (ou WHO en anglais)

OR : Odds Ratio

Pa : Pascal (unité)

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic

PEL : Permissible Exposure Limits (valeurs définies par l'OSHA)

PM : Poids Moléculaire

ppm : parties par millions

PST : Plan Santé au Travail

REL : Recommended Exposure Limits (valeurs définies par le NIOSH)

RMN : Résonance Magnétique nucléaire

SCE : échanges entre chromatides-sœurs

SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (ou CSLEP en français)

SMR : Standardized Mortality Ratio

SNC système nerveux central

STEL : Short Term Exposure Limit (limite d'exposition court terme)

TWA : Time Weighted Average (moyenne pondérée dans le temps)

US-EPA: United-States Environmental Protection Agency

VLCT : Valeur Limite Court Terme

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

## Glossaire

BMD (benchmark dose) : dose correspondant à un niveau de réponse fixé *a priori* (généralement 1, 5 ou 10%), calculée à partir de la relation dose-réponse chez l'animal ou l'homme.

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

LOAEL : il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

Valeur limite 8 heures ou VLEP-8 heures : il s'agit de la valeur pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures.

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.

Valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée.

## Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST).

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

-une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.

- Une valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en  $\text{mg}/\text{m}^3$ , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en  $\text{mg}/\text{m}^3$  uniquement, pour les aérosols liquides et solides.
- soit en  $\text{f}/\text{cm}^3$ , c'est-à-dire en fibres par  $\text{cm}^3$  pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée.
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme de 2006, EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». Le classement est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes entièrement validées : fiabilité, précision, spécificité, sensibilité, conservation des prélèvements...
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans le protocole ou ne sont pas suffisamment explicités).

Les méthodes de catégorie 1 sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence de méthodes de catégorie 1, les méthodes de catégorie 2 sont recommandées pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives.

## Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé



# 1 Avant Propos

Dans le cadre du programme de travail 2007-2010 attribué à la mission VLEP de l'ANSES, le CES VLEP doit construire des valeurs limites en milieu professionnel pour le cobalt et ses composés.

Le cobalt est un élément relativement rare qui existe naturellement souvent en association avec le nickel, argent, plomb, cuivre et minéral de fer. L'exposition professionnelle au cobalt peut être de plusieurs sortes :

- sous forme de composés insolubles,
- sous forme de sels solubles ;
- sous forme de mélange de composés de différente solubilité
- ou sous forme de cobalt associé à du carbure de tungstène, communément dénommée exposition « aux métaux durs ».

Les effets sanitaires observés peuvent être très différents selon le type de l'exposition, pour cette raison il a été proposé de traiter séparément l'exposition au cobalt sous forme soluble et/ou insoluble et celle du cobalt associé au carbure de tungstène. Une VLEP spécifique pour chacun des cas sera proposée le cas échéant.

Les données disponibles pour évaluer la toxicité chronique et le potentiel cancérigène par inhalation des composés de cobalt insoluble ne sont pas nombreuses, il est cependant important de s'intéresser particulièrement à ces substances notamment celles sous forme de poussières, puisque à l'instar du Nickel, on ne peut exclure une différence de toxicité entre composés métalliques solubles et insolubles. Dans la mesure du possible, lors de la description des études ce rapport la forme du cobalt concernée a toujours été spécifiée.

En revanche, chez l'animal, les données disponibles pour le cobalt solubles proviennent essentiellement du document NTP ayant traité la toxicité du cobalt heptahydrates.

Les informations contenues dans ce rapport proviennent essentiellement de synthèses effectuées par des organismes de renommées internationales : ATSDR, 2004 ; NTP, 1998, 2002 et CIRC 1997. Un complément de bibliographie a été recherché de 2004 à 2010 sur Medline et Toxline.

A noter qu'en octobre 2011, le NTP a mis en ligne un nouveau rapport d'évaluation des effets sur la santé du cobalt. Ce rapport complet a étudié les effets sanitaires du cobalt sous forme de poussières sur deux espèces animales (le rat et la souris) et cela pour une période de deux ans.

Le CES VLEP a pris connaissance des graphes et des tableaux disponibles ainsi que de l'avertissement informant que les données mises à disposition ne sont pas finalisées et susceptibles de subir des modifications. En effet, comme tout rapport en « draft », il n'est possible ni de l'utiliser ni de le citer.

Ainsi et malgré la qualité des données perçues dans ce rapport, il n'a pas été possible de les utiliser pour construire des VLEP. Le CES ne s'interdit pas de revoir le présent rapport au moment où le nouveau document NTP sur les poussières de cobalt sera validé.

## 2 Information sur les dérivés traités

Les principaux composés de cobalt concernés par ce document sont décrits dans le tableau 1 ainsi que leur identification et certaines de leurs propriétés. Le tableau 1 ne se prétend pas exhaustif et ce rapport concerne l'ensemble des dérivés inorganiques du cobalt quelle que soit leur solubilité.

### 2.1 Liste des substances concernées

Nom du composé	Formule	Poids moléculaire	N° CAS	Solubilité dans l'eau	Solubilité dans le sérum sanguin
Cobalt	Co	58,94	7440-48-4	insoluble	200mg/L à 37 °C
Oxyde cobalt (II)	CoO	74.94	1307-96-6	3.13 mg/L	237 mg/L à 37°C
Oxyde de cobalt (II,III)	Co <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	240.80	1308-06-1	insoluble	
Oxyde de cobalt (III)	Co <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	165.86	1308-04-9	insoluble	/
Sulfure de Cobalt (II)	CoS	90.99	1317-42-6	insoluble	/
Aluminate de Cobalt	CoO <sub>3</sub> Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		1333-88-6	insoluble	
Sulfate de cobalt heptahydrate	CoSO <sub>4</sub> , 7H <sub>2</sub> O	281,10	10026-24-1	604 g/L (3°C)	/
Chlorure de cobalt (II)	CoCl <sub>2</sub>	129,84	7646-79-9	529 g/L à 20°C	
Chlorure de cobalt (II), hexahydrate	CoCl <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O	237.93	7791-13-1	767 g/L (0°C)	
Sulfate de cobalt	CoSO <sub>4</sub>	154.99	10124-43-3	393 g/L (25°C)	362 g/L (20°C)
Nitrate de cobalt hexahydrate	(CoNO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O	291.03	10026-22-9	1338 g/L (0°C)	/

Tableau 1 : Description des composés insolubles et solubles du cobalt traités dans ce rapport

## 2.2 Classifications EU de quelques dérivés de cobalt

L'annexe VI du règlement CLP, constituée de la liste des substances dangereuses pour lesquelles une classification et un étiquetage harmonisés ont été adoptés au niveau communautaire, indique que les composés du cobalt suivants sont concernés.

	Index number	Substance Name	EC number	CAS number
1	<a href="#">027-001-00-9</a>	cobalt	231-158-0	7440-48-4
2	<a href="#">027-002-00-4</a>	oxyde de cobalt	215-154-6	1307-96-6
3	<a href="#">027-003-00-X</a>	sulfure de cobalt	215-273-3	1317-42-6
4	<a href="#">027-004-00-5</a>	dichlorure de cobalt	231-589-4	7646-79-9
5	<a href="#">027-005-00-0</a>	sulfate de cobalt	233-334-2	10124-43-3
6	<a href="#">027-006-00-6</a>	di(acétate) de cobalt	200-755-8	71-48-7
9	<a href="#">027-009-00-2</a>	nitrate cobalt	233-402-1	10141-05-6
10	<a href="#">027-010-00-8</a>	carbonate de cobalt	208-169-4	513-79-1

**Tableau 2 : Composés de cobalt recensés dans L'annexe VI du règlement CLP**

La classification formelle de certains de ces composés est indiquée ci-dessous

Sub	EC No	Cas No	Name
1	231-158-0	7440-48-4	<a href="#">cobalt</a>

### Regulation (EC) No 1272/2008 Annex VI Table 3.1

Classification			
Hazard and Category Code(s)	Class	Hazard Code(s)	Statement
Resp. Sens.	1	<a href="#">H334</a>	
Skin Sens.	1	<a href="#">H317</a>	
Aquatic Chronic 4		<a href="#">H413</a>	

Sub	EC No	Cas No	Name
1	215-154-6	1307-96-6	<a href="#">cobalt oxide</a>

### Regulation (EC) No 1272/2008 Annex VI Table 3.1

Classification			
Hazard and Category Code(s)	Class	Hazard Code(s)	Statement
Acute Tox.	4	<a href="#">H302</a>	
Skin Sens.	1	<a href="#">H317</a>	
Aquatic Acute	1	<a href="#">H400</a>	
Aquatic Chronic 1		<a href="#">H410</a>	

Sub	EC No	Cas No	Name
1	215-273-3	1317-42-6	<a href="#">cobalt sulfide</a>

### Regulation (EC) No 1272/2008 Annex VI Table 3.1

Classification			
Hazard and Category Code(s)	Class	Hazard Code(s)	Statement
Skin Sens.	1	<a href="#">H317</a>	
Aquatic Acute	1	<a href="#">H400</a>	
Aquatic Chronic 1		<a href="#">H410</a>	

Sub	EC No	Cas No	Name
1	208-169-4	513-79-1	<a href="#">cobalt carbonate</a>

## Regulation (EC) No 1272/2008 Annex VI Table 3.1

Classification			
Hazard and Category Code(s)	Class	Hazard Code(s)	Statement
Carc.	1B	<a href="#">H350i</a>	Carc. 1B; H350i
Muta.	2	<a href="#">H341</a>	
Repr.	1B	<a href="#">H360F</a>	
Resp. Sens.	1	<a href="#">H334</a>	
Skin Sens.	1	<a href="#">H317</a>	
Aquatic Acute	1	<a href="#">H400</a>	
Aquatic Chronic 1		<a href="#">H410</a>	

## 2.3 Classification CIRC

En 1991, le CIRC a classé le cobalt et ses composés dans le groupe 2B, c'est-à-dire comme cancérogène possible pour l'homme. En 2006, le CIRC a réévalué la cancérogénicité des composés du cobalt ; il a classé en 2B le cobalt métallique exempt de carbure de tungstène ainsi que les sels solubles de cobalt.

## 2.4 Tableau des maladies professionnelles

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané positif spécifique.	15 jours	Préparation, emploi et manipulation du cobalt et de ses composés.
Rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test spécifique.	7 jours	
Asthme ou dyspnée asthmatiforme objectivé(e) par exploration fonctionnelle respiratoire récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé(e) par test spécifique.	7 jours	
Insuffisance respiratoire chronique obstructive secondaire à la maladie asthmatique.	1 an	

**Tableau 3 : Régime général des affections professionnelles provoquées par le cobalt et ses composés (Tableau 70)**

A noter que le cobalt et ses composés est également mentionné dans le tableau 65 des maladies professionnelles pour sa capacité à causer des lésions eczématiformes selon un mécanisme allergique. Les tableaux 70 bis et 70 ter ne concernent que les effets

respiratoires dus aux poussières de carbures métalliques frittés ou fondus contenant du cobalt, ce qui justifie de traiter dans un autre document le cobalt quand il est associé à des carbures métalliques.

## 2.5 VLEP existantes

Substance		Cobalt and compounds (as Co)	
CAS No.		7440-48-4	
		VLEP-8h	VLCT
Valeurs réglementaires	mg/m <sup>3</sup>		mg/m <sup>3</sup>
Autriche	0,1		0,4
Belgique	0,02		
Canada - Québec	0,02		
Danmark	0,01		0,02
Union européenne			
France			
Hungary	0,1		0,4
Spain	0,02		
Sweden	0,05		
Switzerland	0,05 inhalable aerosol		
The Netherlands	0,02		
USA - OSHA	0,1		
United Kingdom	0,1		

**Tableau 4 : VLEP réglementaires pour les composés du cobalt**

L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) a assigné au cobalt, élémentaire et composés inorganiques (en tant que Co) une VLEP-8h de 0,02 mg/m<sup>3</sup>. L'ACGIH a identifié ces substances comme cancérogènes pour l'animal (substances A3) [ACGIH 1994]. Les valeurs de l'ACGIH ont été établies pour protéger du risque d'effets pulmonaires.

Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) a établi une limite d'exposition recommandée (REL) pour le cobalt métal, les poussières et les fumées de 0,05mg/m<sup>3</sup> mg / [NIOSH 1992]. La limite NIOSH est basée sur le risque de dermatite, et le risque potentiel de fibrose pulmonaire [NIOSH 1992].

### 3 Synthèse du SCOEL

Le SCOEL n'a pas produit de document sur le cobalt.

## 4 Toxicocinétique – Métabolisme

Les caractéristiques physico-chimiques jouent un rôle important dans les propriétés toxicocinétiques et la toxicité des composés du cobalt. Dans cette partie la solubilité et la forme des composés de cobalt concernés sont indiquées quand cela est nécessaire.

### 4.1 Absorption par inhalation

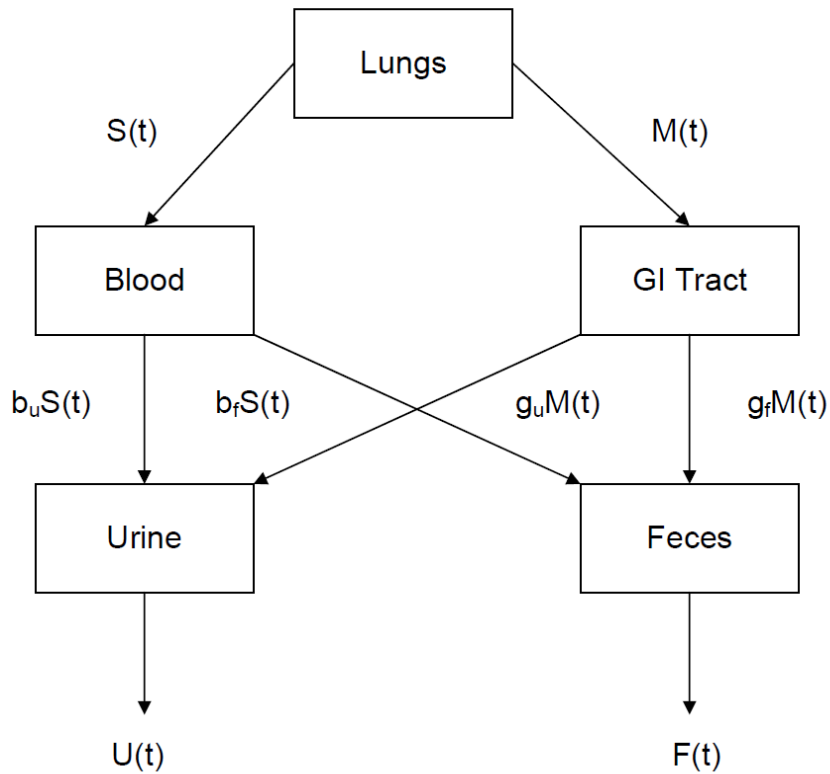
Les particules de cobalt inhalées sont déposées, selon leur diamètre aérodynamique moyen et le débit respiratoire préférentiellement dans les voies respiratoires supérieures ou inférieures. Le cobalt est ensuite absorbé selon plusieurs mécanismes, dont l'importance relative dépend de la solubilité des composés (ATSDR, 2004).

Le dépôt dans les voies respiratoires est conditionné en premier lieu par le diamètre aérodynamique des particules qui détermine leur potentiel de sédimentation, de diffusion et d'impaction. Les grosses particules (diamètre entre 1 à 5  $\mu\text{m}$ ) se déposent préférentiellement dans les voies respiratoires supérieures où elles subissent des phénomènes d'impaction et de sédimentation. Les particules plus petites (< 0,5-1 $\mu\text{m}$ ) ont une plus faible inertie qui leur permet de suivre le flux d'air plus loin dans l'arbre respiratoire pour aller vers les voies respiratoires inférieures où elles subissent principalement des phénomènes de diffusion. La fraction déposée varie selon l'âge, la taille et le débit respiratoire. Chez l'homme, la fraction de particules déposée d'oxyde de cobalt varie de 50% de la dose inhalée (particules de diamètre de 0,8 $\mu\text{m}$ ) à 75% (particules de diamètre de 1,7 $\mu\text{m}$ ) (Foster et al 1989).

Après dépôt, les voies de transfert d'oxyde de cobalt ( $^{57}\text{Co}$  utilisé comme traceur) dans les poumons des humains et des animaux sont retracées dans la Figure 1. Les particules de cobalt déposées dans les voies respiratoires peuvent être absorbées dans le sang après dissolution (S (t)) ou mécaniquement transférée au tractus gastro-intestinal par remontée mucociliaire dans les voies respiratoires puis déglutition (M (t)). Une partie (de 5 à 10%) de cobalt parvenue dans le tractus gastro-intestinal sera absorbée par l'organisme

Les grosses particules (> 1-5  $\mu\text{m}$ ) auront tendance à se déposer dans les voies respiratoires moyennes et supérieures où la clairance mécanique prédomine sur les mécanismes de translocation. Les plus petites particules qui pénètrent dans les voies respiratoires inférieures auront tendance à rester jusqu'à dissolution, elles peuvent également être phagocytées par les macrophages. Les activités conjuguées de translocation et de clairance mécanique déterminent la cinétique d'épuration pulmonaire du cobalt après inhalation. Chez l'homme, le rapport de la translocation (S (t)) sur la clairance mécanique (M (t)) est d'environ 5-1 pour les particules d'oxyde de 0,8 à 1,7  $\mu\text{m}$  (moyenne géométrique du diamètre) (Foster et al. 1989).

Les données sur la rétention de l'oxyde de cobalt ( $^{57}\text{Co}$  utilisé comme traceur) dans les voies respiratoires de l'homme et de plusieurs espèces animales sont résumées dans le Tableau 1. L'absorption des particules de cobalt au niveau des poumons dépend de leur taille et leur solubilité. Il existe une variation considérable entre les espèces. Chez l'homme, près de la moitié de la charge pulmonaire d'origine a persisté 6 mois après l'exposition alors que chez le rat, la clairance pulmonaire vis-à-vis du cobalt était presque complète après 6 mois. La demi-vie d'élimination du cobalt pulmonaire chez l'homme augmente avec le temps d'exposition (Foster et al 1989). Cette clairance diminuée peut être le reflet de liaison du cobalt à des composants cellulaires du poumon (Kreyling et al. 1985,1986).



**Figure 1 : Paramètres de transfert du Cobalt suite à l'inhalation de particules d'oxyde de cobalt ( $\text{Co}_3\text{O}_4$ ). (ATSDR, 2004)**

GI tract = tractus gastro-intestinal;

BFS (t) = fraction de cobalt excrétée dans les selles après la translocation;

bus (t) = fraction de cobalt excrétée dans l'urine après translocation;

F (t) = taux d'excrétion fécale;

$g_fM$  (t) = fraction de cobalt excrétée dans les selles après clairance mécanique au tractus gastro-intestinal;

$g_uM$  (t) = fraction de cobalt excrétée dans l'urine après clairance mécanique au tractus gastro-intestinal;

M (t) = vitesse de transport mécanique des particules de cobalt des poumons vers le tractus gastro-intestinal;

S (t) = taux de translocation du cobalt des poumons vers le sang;

U (t) = taux d'excrétion urinaire



Species (strain)	Mean initial <sup>57</sup> Co activity in lung L(3) (kBq)		Lung retention L(90)/L(3) (%)		Lung retention L(180)/L(3) (%)	
	0.8 µm	1.7 µm	0.8 µm	1.7 µm	0.8 µm	1.7 µm
Human	53	42	64	75	45	56
Baboon	2,100	1,700	55	55	26	37
Beagle dog	1,150	1,450	27	45	5.5	12
Guinea pig (Harwell)	8.4	1.4	49	46	8.3	15
Rat (HMT, 1985)	10.8	4.7	5.2	20	1.3	8.0
Rat (HMT, 1986)	3.2	0.7	5.3	18	1.2	9.2
Rat (F344, SPF)	8.8	4.4	14	25	4.7	9.2
Rat (Sprague-Dawley)	0.9	0.10	8	39	1	15
Syrian hamster	4.0	1.2	21	35	3.4	12
Mouse (CBA/H)	1.8	No data	15	No data	2.8	No data

**Tableau 5 : Différence de la rétention de l'oxyde de cobalt selon les espèces (ATSDR, 2004)**

La translocation des formes nitrate et chlorure de cobalt est beaucoup plus importante que celle des oxydes. Après absorption pulmonaire de  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$  par des chiens, 89% du cobalt inhalé était éliminé des poumons avec une période de 0.8 jours, et 8% avec une période de 27 jours (Kreyling *et al* 1986).

De la même façon, l'inhalation de  $^{58}\text{CoCl}_2$  chez des chiens et des rats conduit à une élimination de la quasi-totalité du cobalt en, respectivement, une période de 30 minutes (Morrow *et al*, 1968) et de 4 heures (Menzel *et al*, 1989).

## 4.2 Absorption cutanée

Quatre hommes qui ont placé leur main droite dans une boîte remplie de poussière de métal dur (~ 5-15% du cobalt, 95-85% de carbure de tungstène) pendant 90 minutes. Une augmentation du taux de leur cobalt urinaire par un facteur de 10 a été notée. La concentration du cobalt urinaire est restée élevée 48-60 heures après la fin de l'exposition (Scansetti *et al*. 1994).

De même, le cobalt a été détecté dans les ongles de trois bénévoles qui ont mis leurs doigts dans une solution de cobalt 10 minutes/jour pendant 7 jours (Nielsen *et al*. 2000), même après la cessation de l'exposition.

Inaba *et Suzuki-Yasumoto*(1979) ont exposés 1 cm<sup>2</sup> de peau intacte ou abrasée de cochons d'inde à une solution de  $2,2 \times 10^{-5}$  mg<sup>60</sup>Co/kg de chlorure de cobalt dissous dans une solution 1,4 N de HCl. L'absorption par la peau intacte a été très faible (<1%), tandis que l'absorption par la peau abrasée a été de près de 80% 3 heures après l'exposition.

Ces résultats montrent que le cobalt aussi bien sous forme de poussières métalliques que sous forme soluble peut être absorbé par la peau.

## 4.3 Distribution

En tant que composant de la vitamine B12, le cobalt est un élément biochimique essentiel et se retrouve par conséquent dans la plupart des tissus. Il a été identifié dans le foie, les muscles, les poumons, les ganglions lymphatiques, le cœur, la peau, les os, les cheveux, l'estomac, le cerveau, les reins, le plasma, et la vessie de sujets non exposés, la plus grande concentration de cobalt étant retrouvée dans le foie (Collecchi *et al* 1986;. Forbes *et al* 1954;. Hewitt 1988; Ishihara *et al*.1987; Muramatsu *et Parr*, 1988; Teraoka 1981; Yamagata

et al. 1962; Yukawa et al. 1980). Les niveaux tissulaires reflètent l'exposition toutes voies confondues. La teneur totale du corps en cobalt a été estimée à 1,1 à 1,5 mg (Yamagata et al 1962) avec environ 0,11 mg retrouvé au niveau du foie.

Chez des travailleurs exposés à du cobalt en suspension dans l'air, des niveaux élevés de cobalt ont été retrouvés dans les tissus après décès et autopsie. Une concentration accrue de cobalt a été retrouvée dans les poumons de travailleurs de métallurgie et de mineurs de charbon exposés professionnellement au cobalt (Gerhardsson et al 1984; Hewitt 1988; Hillerdal et Hartung 1983; Teraoka 1981). Aucune augmentation des niveaux du cobalt hépatique ou rénal n'a été retrouvée chez les travailleurs en fonderie par rapport aux témoins (Gerhardsson et al. 1984). Par contre, dans la métallurgie, des niveaux significativement élevés de cobalt ont été retrouvés dans les ganglions lymphatiques, le foie, la rate et les reins (Hillerdal et Hartung, 1983; Teraoka 1981).

La distribution tissulaire du cobalt chez les animaux est similaire à celle de l'homme, avec une augmentation marquée dans les poumons après exposition par inhalation (Barnes et al 1976; Brune et al 1980; Collier et al. 1991; Kreyling et al. 1986; Kyono et al. 1992; Patrick et al. 1989; Talbot et Morgan, 1989).

Histologiquement, les particules de cobalt dans les poumons se retrouvent dans les macrophages au sein de la paroi des bronches ou dans l'interstitium péribronchiolaire (Brune et al. 1980). Des concentrations significatives de cobalt ont été trouvées dans le foie, les reins, de la trachée, la rate, les os, et le cœur (Barnes et al 1976; Brune et al.1980; Kerfoot 1975; Kreyling et al. 1986; Wehner et Craig 1972), avec la plus grande concentration dans le foie et le rein (Kerfoot 1975; Wehner et Craig 1972).

Des rats exposés à du cobalt métallique (de 0.001 à 0.5 mg/m<sup>3</sup>) 24 heures/jour pendant 3 mois) avait accumulé du cobalt dans la thyroïde, la rate, le foie et les reins. L'accumulation de Cobalt a également été retrouvée dans les poumons pour une exposition > 0,001 mg/m<sup>3</sup>. Les animaux ont montré une relation entre l'accumulation de cobalt et sa distribution. Le facteur d'accumulation est proportionnel à la concentration et la durée de l'exposition (Popov et al., 1977).

Après injection intraveineuse de chlorure de cobalt (combinaison de <sup>55</sup>CoCl<sub>2</sub> radioactifs et <sup>56</sup>CoCl<sub>2</sub>) chez deux hommes, le foie et la vésicule étaient les organes qui contenaient la plus forte proportion de cobalt (Jansen et al. 1996).

La distribution chez les animaux après une administration intraveineuse semble être similaire à celle chez l'Homme : deux heures après injection intraveineuse de chlorure de cobalt (avec un traceur radioactif <sup>57</sup>Co) chez le rat, son accumulation a été retrouvée dans le foie (22,8% de la dose), les reins (10,2%), et les intestins (3,16%) (Klaassen et Gregus 1986). Des résultats similaires ont été retrouvés après l'injection intracardiaque de nitrate de cobalt chez le rat (Patrick et al. 1989) ou l'injection intraveineuse d'une combinaison de <sup>55</sup>CoCl<sub>2</sub> radioactifs et <sup>56</sup>CoCl<sub>2</sub> chez le rat (Jansen et al. 1996).

Cent jours après l'injection intraveineuse de <sup>60</sup>CoCl<sub>2</sub> chez les rats, les plus fortes concentrations ont été retrouvées dans la rate > les os > le cœur, tandis que le foie et les reins qui concentraient les plus fortes dose de cobalt au départ, contenaient des quantités relativement faibles (Thomas et al. 1976).

Des résultats similaires ont été observés 132 jours après une injection intrapéritonéale de <sup>60</sup>CoCl<sub>2</sub> chez le rat (Barnaby et al.1968). L'injection intramusculaire de cobalt soluble chez le rat a donné lieu sept jours plus tard à des concentrations de cobalt retrouvées par ordre décroissant dans le foie et le sang, suivi des reins, des poumons, de la rate, des glandes surrénales, et du cœur (Feng et al. 1998). Quatre semaines après l'administration sous-cutanée de la protoporphyrine de cobalt, les niveaux les plus élevés de cobalt ont été retrouvés dans le rein, suivi par la rate, le foie, les poumons, le thymus et les gonades (Rosenberg, 1993).

## 4.4 Métabolisme

Le cobalt est un élément essentiel du fait de la composition de la cyanocobalamine (vitamine B12) (Vouk 1986).

La vitamine B12 agit comme coenzyme dans de nombreuses réactions notamment celle de transfert du méthyle pour convertir l'homocystéine en méthionine ainsi que dans la réaction de transformation de la L-méthylmalonylcoenzyme A (CoA) en succinyl-CoA (ATSDR, 2004). La vitamine B12 fait partie des enzymes impliquées dans l'hématopoïèse, sa carence peut conduire à une anémie pernicieuse (Domingo, 1989). L'apport nutritionnel de vitamine B12 recommandé chez l'adulte est de 2,4 µg/jour, soit 0,1 µg de cobalt (ATSDR, 2004).

## 4.5 Elimination et excrétion

Chez l'Homme, suite à l'exposition à des composés insolubles de cobalt (cobalt, et oxydes de cobalt), la clairance, évaluée aussi bien par voie urinaire que fécale semble suivre une cinétique en trois phases.

- ✓ La première phase, représente la clairance mucociliaire des particules déposées dans la région trachéo-bronchique, avec une demi-vie de l'ordre de 2 à 44 heures (Apostoli et al 1994;. Mosconi et al. 1994b).
- ✓ La deuxième phase, a une demi-vie de l'ordre de 10 à 78 jours, elle semble représenter la clairance des particules de cobalt au niveau du poumon, elle est médiée par des macrophages (Beleznay et Osvay 1994; Mosconi et al, 1994b).
- ✓ La troisième phase a une demi-vie de l'ordre de quelques années et représente la clairance à long terme au niveau du poumon. (Bailey et al 1989;. Beleznay et Osvay 1994; Mosconi et al, 1994b;. Newton et Rundo 1971).

Suite à une exposition contrôlée d'aérosols chez des volontaires, environ 40% de la charge pulmonaire d'oxyde de cobalt inhalé (utilisation d'un traceur <sup>57</sup>Co) a été retrouvée 6 mois après l'exposition (Foster et al. 1989). Lors de la première semaine, environ 17% de la charge pulmonaire initiale a été éliminée, la majorité (environ 90%) a été évacuée mécaniquement vers le tractus gastro-intestinal et excrété dans les selles (Foster et al. 1989). Six mois après l'exposition, une élimination cumulative de 33% de la charge pulmonaire initiale a été retrouvée dans les urines et 28% a été retrouvée dans les fèces (Foster et al. 1989). Le rapport du taux d'absorption maximale de la clairance mécanique était d'environ 5 à 1.

L'élimination du cobalt après exposition par inhalation est affectée par le temps d'exposition (augmentation de l'excrétion urinaire avec le temps d'exposition) et la taille des particules (le cobalt est majoritairement évacué mécaniquement vers le tractus gastro-intestinal lorsque l'aérosol est constitué de grosses particules) (Bailey et al 1989; Foster et al 1989). Chez les animaux, la solubilité des composés insolubles du cobalt semble affecter son élimination.

Des études avec des oxydes de cobalt ont montré que le CoO plus soluble est éliminé par les poumons à un taux plus grand que le taux de Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> moins solubles (Barnes et al 1976;. Kreyling 1984a). Les composés de cobalt les plus solubles sont absorbés dans le sang à un taux plus élevé, et excrétés dans l'urine et, dans une moindre mesure, les matières fécales (Barnes et al. 1976). Le taux d'excrétion urinaire semble être en corrélation avec le taux de translocation de cobalt des poumons vers le sang, et le taux d'élimination fécale avec le taux de clairance mécanique du cobalt des poumons vers le tractus gastro-intestinal (André et al 1989;. Bailey et al 1989; Collier et al 1989; Kreyling et al. 1986, 1989, Patrick et al. 1989;

Talbot et Morgan, 1989). Après un taux initial élevé de la clairance fécale, l'excrétion urinaire a été la principale voie d'élimination du cobalt suite à une seule exposition par inhalation (2 semaines d'observation) (Palmer et al 1959) ou 3 mois d'exposition (Kerfoot 1975; Palmer et al. 1959). Plusieurs espèces animales ont été exposées par inhalation au  $\text{Co}_3\text{O}_4$  (avec un traceur  $^{57}\text{Co}$ ) et la clairance pulmonaire a été observée 6 mois après l'exposition (Tableau 5) (André et al 1989; Bailey et al. 1989; Collier et al. 1989; Kreyling et al. 1989; Patrick et al. 1989; Talbot et Morgan, 1989). Les pics de translocation et la clairance mécanique pulmonaire du cobalt sont présentés dans le tableau 5. On note le gradient d'élimination selon les espèces (du plus élevé au plus bas) suivant rat > souris > hamster >> cochon d'inde > babouin > homme > chien.

Species (strain)	Percent of lung content cleared per day				Average mechanical clearance <sup>c</sup>
	Translocation at peak				
	0.8 $\mu\text{m}$	Peak day	1.7 $\mu\text{m}$	Peak day	
Human	0.45	180	0.5	180	0.1
Baboon	0.6	180	0.2	d	0.1
Beagle dog	2.1	85	1.7	180	0.03
Guinea pig	2.1	180	1.0	75	0.3
Rat HMT	2.4	40	0.6	d	0.9
Rat (F-344)	1.1	10	0.4	d	1.0
Hamster	1.8	180	0.7	180	0.8
Mouse	1.7	180	No data	No data	1.05

<sup>a</sup>Derived from Bailey et al. 1989

<sup>b</sup>Cobalt-57 used as tracer

<sup>c</sup>Clearance rates were virtually identical in both particle size groups

<sup>d</sup>Constant value over 180 days

**Tableau 6 : Translocation et moyenne du taux de la clairance mécanique selon les espèces après inhalation d'oxyde de cobalt (ATSDR, 2004).**

Chez l'Homme, la clairance après exposition par voie respiratoire à des sels de cobalt, n'a pas été étudiée, mais elle est probablement rapide (Kerfoot et al., 1975)

## 5 Toxicité générale

### 5.1 Toxicité chez l'homme

#### 5.1.1 Toxicité aiguë

Les effets aigus de poussières contenant du cobalt sont typiquement l'inflammation du nasopharynx. Cependant il n'est pas clair si cette inflammation résulte d'un effet irritant ou d'une réaction allergique immuno-médiée (ex : rhinite allergique) (Lison 1996)

Les dermatites de contact sont souvent rapportées suite à une exposition cutanée aiguë au cobalt métallique (Fischer et Rystedt, 1983)

Le port de bijoux peut également causer une sensibilité au cobalt (Castiglioni et al, 1992). Une photosensibilisation due au cobalt a également été rapportée (Manciet et al, 1995). Enfin les prothèses métalliques (dentaires, osseuses) en cobalt sont connues pour causer une irritation locale et une dermatite à distance (Jones et al, 1975, Hildebrand et al, 1989).

#### 5.1.2 Toxicité subchronique et chronique

##### 5.1.2.1 Sensibilisation

Le cobalt est un allergène capable, dans certains cas, de produire une dermatite de contact, une rhinite, de l'asthme et éventuellement une alvéolite allergique. Les personnes, une fois sensibilisées, peuvent présenter des manifestations cliniques lors d'une exposition même infime à des quantités de cobalt. (Leonard, 1990)

Une dermatite, vérifiée par un grand nombre d'études, est communément retrouvée lors de l'exposition cutanée au cobalt chez l'homme (Alomar et al 1985; Bedello et al 1984; Dooms-Goossens et al. 1980; Fischer et Rystedt 1983; Goossens et al. 2001; Kanerva et al. 1988, 1998; Kiec-Swierczyńska et Krecisz 2002; Marcussen 1963; Minamoto et al. 2002; Pryce et King, 1990; Swennen et al. 1993; Romaguera et al. 1982; Valer et al. 1967 [cités par NTP 2002];). Il a été démontré que la dermatite est probablement causée par une réaction allergique au cobalt. Les personnes ayant un piercing montrent une prévalence accrue d'allergie au cobalt, avec une incidence de l'allergie de contact proportionnelle au nombre de piercings (Ehrlich et al. 2001). La prévalence de la sensibilité au cobalt après exposition au cobalt inclut dans des implants métalliques est faible, (seulement 3,8% des patients développent une nouvelle sensibilité au cobalt après pose d'un implant (Swiontkowski et al. 2001). Il semble que les propriétés allergiques de cobalt proviennent essentiellement de l'exposition au métal lui-même, plutôt qu'à des sels, Nielsen et al. (2000) ont démontrées que l'exposition quotidienne répétée des mains à une solution de sels de cobalt n'a pas abouti à un eczéma chez les patients connus pour avoir une allergie au cobalt.

Des cas ont été rapportés concernant des travailleurs exposés à la poussière de cobalt dans les industries russes, qui avaient des lésions cutanées, des dermatites aiguës, des ulcérations superficielles, et un œdème sur les mains et d'autres parties du corps exposées (Brakhnova, 1975; cité par NTP 2002).

L'exposition par inhalation à des aérosols de chlorure de cobalt peut précipiter une crise d'asthme chez les personnes sensibilisées (Shirakawa et al. 1989).



### 5.1.2.2 Les effets respiratoires

Chez les travailleurs exposés de façon chronique au cobalt métal les 2 principaux organes cibles sont la peau et les voies respiratoires (Lauwerys, 1994).

L'exposition chronique au cobalt sous forme de métal, de fumées ou de poussières cause des troubles respiratoires. Les symptômes vont de la toux à l'invalidité permanente. Une hypersensibilité des voies respiratoires, une dyspnée progressive, une diminution de la fonction pulmonaire, une perte de poids, de la dermatite ont également été décrites (Dorsit, 1970 [cité par NTP 2002]; NIOSH, 2001).

Des bronchites chroniques et une sensibilisation allergique peuvent aussi résulter d'une exposition prolongée à de la poudre de cobalt (Donaldson, 1986). Des cas peu ou mal documentés de pneumopathie interstitielle ont été signalés suite à l'exposition au cobalt seul (Kochetkova, 1960; Reinl et al, 1979 tous deux cités par Lison et Lauwerys, 1995)

Les personnes exposées à des poussières de cobalt métal fin dans une usine de cobalt à Olen, en Belgique, avaient une irritation des voies respiratoires et une bronchite réversible (Verhamme, 1973, cité par NTP 2002.)

Dans les études épidémiologiques décrites ci-dessous, seules celles ayant mesuré la concentration du cobalt avec des mesures de prélèvements atmosphériques seront décrites.

**Swennen et al. (1993)** ont effectué une étude transversale sur 82 travailleurs dans une raffinerie de cobalt. L'exposition au cobalt a été suivie par dosage urinaire et sanguin. La moyenne d'âge des ouvriers exposés était de 33 ans et leur ancienneté moyenne de 8 ans. Le groupe témoin était constitué de 82 sujets non exposés à des irritants pulmonaires appartenant à la même usine et appariés pour l'âge et le sexe. Leur moyenne d'âge était de 38 ans. Les paramètres suivis ont été le cobalt dans les urines et dans le sang et un grand nombre d'indicateurs de santé : d'une part, les symptômes et les paramètres respiratoires (paramètres spirométriques et radiographie pulmonaire) et d'autre part des paramètres biologiques (numération et formule sanguine, paramètres thyroïdiens, et plusieurs enzymes sériques testant la fonction cardiaque et la fibrose).

Les concentrations du cobalt dans le sang et les urines étaient significativement corrélées à celles de l'air des locaux de travail. Les travailleurs exposés par inhalation au cobalt métalliques ou à des sels ou oxydes de cobalt à des concentrations entre 2-7700  $\mu\text{g Co}/\text{m}^3$  (moyenne géométrique 125  $\mu\text{gCo}/\text{m}^3$ , 164 mesures d'exposition) ont montré une augmentation ( $p < 0,05$ ) de la prévalence de la dyspnée et d'une respiration sifflante en particulier les fumeurs; ainsi que des lésions cutanées en plus grand nombre (eczéma, l'érythème) que dans le groupe contrôle.

Une relation dose-effet a été retrouvée entre la réduction de la force expiratoire à la première seconde/la capacité de force vitale (FEV1/FVC) et l'intensité de l'exposition au cobalt, évaluées par la mesure de cobalt dans le sang, l'air, ou dans les urines

**Gennart et Lauwerys (1990)** ont examiné les fonctions ventilatoires de 48 travailleurs (14 femmes et 34 hommes) de fabrication d'instruments de polissage de diamant en Cobalt. Etant donné sa dureté, le diamant ne peut être poli qu'avec un disque abrasif lui-même composé de microdiamants cimentés dans un liant cobalt. Lors du polissage, l'usure de l'abrasif provoque l'émission de poussières de cobalt qui peuvent être inhalées. Le travail implique des conditions de température et de pression particulières. Le groupe contrôle incluait 23 travailleurs (12 femmes et 11 hommes) travaillant dans des usines alentours mais n'étant exposés à aucune substance chimique pneumotoxique. Des prélèvements atmosphériques individuels ont été effectués et un questionnaire médical sur les antécédents médicaux et l'addiction au tabac a été réalisé. Un échantillon d'urine a été prélevé en fin de poste pour le dosage du cobalt et de la créatinine. La concentration atmosphérique

d'exposition moyenne était de 0,0152 à 0,1355 mg cobalt/m<sup>3</sup>. Des baisses significatives de la fonction ventilatoire ont été retrouvées chez les travailleurs exposés par rapport au groupe contrôle, par ailleurs le syndrome respiratoire retrouvé chez les exposés était corrélé avec la durée d'exposition. Cette étude montre une augmentation significative des signes respiratoires et des troubles spirométriques restrictifs chez les salariés exposés pendant plus de 5 ans à des poussières de cobalt.

**Nemery et al. (1992)** ont réalisé une étude transversale comparative portant sur l'effet de l'exposition au cobalt sur les paramètres respiratoires. Elle a concerné les polisseurs de diamants utilisant des disques contenant du cobalt métallique. Les auteurs indiquent qu'il n'y a pas de présence de tungstène dans les disques. D'autres polluants ont été retrouvés comme du fer et des traces de cuivre, de zinc, de titane, de manganèse, de chrome, de silicates et du dioxyde de silicium. Des pâtes contenant de l'amiante ont pu être utilisées pour coller les pièces de diamants dans les années antérieures. Cependant, les auteurs ont jugé le niveau d'exposition à l'amiante insuffisant pour produire des dysfonctionnements respiratoires qui ont considéré que l'exposition au cobalt était la seule à prendre en compte.

Le groupe étudié était constitué de 194 polisseurs travaillant dans 10 ateliers différents. Le nombre de sujets pour chaque atelier varie de 6 à 28 et le taux de participation à l'étude varie de 56 à 100% selon les ateliers. Plus d'un an après le recueil des données sur les ateliers de polissage de diamant, 3 ateliers supplémentaires employant 59 travailleurs manipulant les diamants sans polissage (travail de clivage, sertissage, etc.) ont été constitués comme groupe contrôle de non exposés.

Trois groupes selon les niveaux d'exposition ont ainsi été définis : 102 personnes faiblement exposées (concentration moyenne de 0,0053 mg de cobalt/m<sup>3</sup>), 92 personnes fortement exposées (concentration moyenne de 0,0151 mg cobalt/m<sup>3</sup>), et un groupe témoin formé de 59 travailleurs du même site de production, non exposés au cobalt.

Les consommations tabagiques étaient similaires dans les trois groupes.

Les paramètres étudiés étaient :

- La prévalence de symptômes respiratoires évaluée par questionnaire en face-à-face, non standardisé.
- Les paramètres de la fonction pulmonaire évalués par des explorations fonctionnelles respiratoires : CVF (Capacité vitale forcée); VEMS (Volume expiratoire maximum sur une seconde) ; DEM<sub>25-75</sub> (Débit expiratoire maximum entre 25 et 75% de la CV) ; et DEP (Débit de pointe)

Les niveaux d'exposition étaient mesurés par des prélèvements statiques d'ambiance et par des prélèvements individuels aux postes de travail. Ce sont ces derniers résultats qui seront pris en compte. Il y a une bonne corrélation (R=0,92) entre les résultats des prélèvements statiques d'ambiance et ceux individuels aux postes de travail, avec des concentrations plus basses pour les prélèvements d'ambiance dans tous les ateliers sauf un. Dans ce dernier atelier, les concentrations individuelles aux postes de travail apparaissent comme étant plus basses en comparaison de celles des prélèvements d'ambiance et des concentrations de cobalt urinaire des travailleurs.

Lorsque cet atelier singulier est exclu, il y a une bonne corrélation (R=0,85-0,88) entre le niveau de cobalt urinaire et celui du cobalt dans l'air.

Deux symptômes sont plus fréquemment déclarés dans le groupe fortement exposé par rapport au groupe témoin : les irritations des voies aériennes supérieures (74% vs 30%, p<0,05) et la toux (12% vs 0%, p<0,05). Une telle différence de déclaration n'est pas observée avec d'autres symptômes (dyspnée, sifflement)

Les niveaux de VEMS (p<0,01), CVF (p<0,05), DEM<sub>25-75</sub> (p<0,05), DEP (p<0,01) sont significativement plus bas pour le groupe le plus exposé vs faiblement exposé. Ces différences restent valables en tenant compte de l'âge, du sexe et du statut tabagique.

Les résultats du groupe faiblement exposé ne diffèrent pas significativement du groupe témoin.

#### **Verougstraete et al., 2004.**

Il s'agit d'une étude longitudinale qui a été réalisée sur 122 ouvriers d'une entreprise de production de cobalt en Belgique entre 1988 et 2001. L'usine de cobalt fait partie d'une grande entreprise métallurgique qui produit des poudres métalliques fines de cobalt, des oxydes de cobalt et des sels variés de cobalt. Les matières utilisées allaient de cathodes de cobalt métallique aux résidus ou déchets contenant du cobalt. Trois types d'exposition ont pu être identifiées: (1) celle de la zone de production de poudre métallique de cobalt, oxydes de cobalt ou de sels appelée zone sèche, celle en zone humide et celle d'exposition mixte pour les travailleurs d'entretien et les contremaîtres qui sont impliqués à différentes étapes du processus.

La moyenne d'âge était de 43.7 ans et l'ancienneté d'emploi de 17.1 années. Le principal critère d'inclusion est celui d'avoir subi au moins 3 tests d'exploration de la fonction respiratoire sur la période d'étude, ce qui représente 20% de la population totale des salariés. Tous les participants ont été invités entre juin 2001 et mars 2002 à répondre à un questionnaire court, à avoir un bilan pulmonaire spirométrique, et à fournir un échantillon d'urine et de sang pour l'évaluation de l'exposition et le génotypage

L'évaluation quantitative de l'exposition s'est faite annuellement par dosage atmosphérique individuel au poste de travail, ainsi que par le dosage du cobalt urinaire en fin de poste fin de semaine. Les valeurs de cobalt urinaire ne sont pas fournies dans l'étude.

Les travailleurs ont été examinés à des intervalles réguliers pour la mesure de paramètres spirométriques, et l'exposition au cobalt a été quantitativement évaluée au moins annuellement par la mesure de cobalturie. Ce programme de surveillance de 13 ans (1988-2001), avait pour but était de recueillir suffisamment d'information sur des modifications de paramètres de la fonction pulmonaire en relation avec l'exposition au cobalt et d'étudier l'existence d'une susceptibilité génétique aux effets du cobalt

Les données collectées en 2001 n'ont révélé aucun effet sur la fonction pulmonaire des travailleurs exposés au cobalt malgré la présence de poussière en suspension et les niveaux et de cobalturie constaté. Les auteurs évoquent deux explications possibles pour ces résultats la nature transversale de l'étude qui fait que les travailleurs sont susceptibles d'avoir transité au cours de la période d'un groupe à l'autre en fonction de l'organisation du travail et, la diminution considérable de l'exposition au fil des ans.

La force de l'étude est que la fonction pulmonaire des ces travailleurs a été suivie longitudinalement. Des mesures fiables ont été obtenues par un étalonnage régulier de l'équipement qui a été utilisé par le même technicien au cours de la période de suivi.

Les résultats montrent une association significative entre la baisse du VEMS et l'augmentation du cobalt urinaire, mais seulement dans le groupe de salariés fumeurs ( $p=0.02$ ). Cependant, il n'y a pas de mise en évidence d'une influence des niveaux de cobalturie sur la CVF (capacité vitale forcée). Les auteurs indiquent une probable interaction tabac-cobalt. Sur la base des estimations fournies par le modèle une exposition au cobalt conduisant à une cobalturie de 10, 20 ou 40  $\mu\text{g/g}$  de créatinine (Ce qui équivaut approximativement à une exposition moyenne pondérée à 10, 20 ou 40  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de cobalt) entraînerait, pour un travailleur fumeur de 30 ans, une décroissance de 64, 84 ou 103 ml de la FEV1 après 10 années de travail dans cette usine. L'amplitude de cette décroissance supplémentaire est toutefois relativement faible par rapport à la baisse attendue (518 ml) chez un sujet fumeur au cours de la même période en l'absence d'exposition professionnelle.

Talakin et al. (1991 et 1990) dans un article en russe ont établi que l'acétate de cobalt, le chlorure, nitrate et sulfate de cobalt utilisés dans des ateliers de transformation généraient,



selon le stade du processus technologique, des poussières de cobalt sous forme d'aérosols à des concentrations de 0,05 à 53 mg /m<sup>3</sup>. Ils ont effectué une analyse de la morbidité et du taux d'incapacité temporaire relevées chez les travailleurs de ces industries. La prévalence des maladies des voies respiratoires supérieures (rhinite, pharyngite, laryngite), les signes d'irritation des muqueuses, les dermatites de contact et des troubles cardiaques de gravité variables ont été détectés chez 40-58 % des travailleurs.

Roto et *al.*, 1980 ont mené étude épidémiologique pour déterminer si l'exposition professionnelle au cobalt et au zinc dans l'industrie métallurgique augmentait le risque d'asthme et les symptômes de bronchite chronique ou diminuait la capacité ventilatoire. C'est une étude de cas-témoins avec 21 cas (travailleurs atteints d'asthme) et 55 référents (travailleurs sans asthme choisis au hasard parmi l'ensemble de l'entreprise). L'exposition était complexe et incluait le cobalt, le zinc, et le soufre. Le risque d'asthme était augmenté chez les sujets exposés au Cobalt (OR ajusté-âge = 4,8, IC 95% = 2,0 à 11,7. Les concentrations variaient de moins de 10 à 100 µg de Co/m<sup>3</sup> dans l'usine de cobalt (prélèvement d'ambiance) et de 10 à 50 µg Co/m<sup>3</sup> dans la zone de torréfaction de cobalt (prélèvement personnel). Cinq des 15 asthmatiques exposés régulièrement à la Co eu une réaction positive au test de chlorure de cobalt CoCl<sub>2</sub>. L'examen préalable d'embauche n'a pas indiqué la présence de l'asthme chez ces travailleurs. Le temps d'exposition moyen avant l'apparition de symptôme d'asthme était de 11 mois (extrêmes 2-36 mois) pour les 6 travailleurs avec un test positif. Chez 12 des travailleurs asthmatiques, l'asthme a disparu après retrait de l'exposition au cobalt. Deux ont été plus tard accidentellement exposés à nouveau à un mélange (cobalt soluble-poussière métallique de Co et Co) et il s'en est suivi l'apparition typique de symptômes cliniques d'asthme avec un test à CoCl<sub>2</sub> positif (Roto 1980). Dans une étude transversale par les mêmes auteurs, 224 travailleurs d'usine de cobalt, 234 travailleurs de zinc, 158 travailleurs de soufre et 161 «non-exposés» contrôles (travailleurs dans les laboratoires et bureaux) ont été examinés. Les critères de sélection pour définir le groupe d'exposés étaient qu'ils aient travaillé plus d'un an dans l'usine de cobalt, sans exposition hétérogène. Une relation entre les expositions au cobalt à moins de 100 µg/m<sup>3</sup> pendant 6-8 ans et la bronchite chronique a été retrouvée chez les non-fumeurs. (Roto 1980).

Le tableau 7 résume l'ensemble des études épidémiologiques recensées et indique la dose repère associée à l'effet observé

	Type d'étude	Effets constaté	Forme de cobalt	NOAEL mg.m <sup>-3</sup>	LOAEL mg.m <sup>-3</sup>	Référence
(travailleurs)		Resp	Métal	0,0175		Deng et al 1991
Travailleurs (194)	Transversale	Resp (baisse de FEV, FVC, augmentation de la toux et irritation des voies aériennes supérieures)	Métal	0,0053	0,0151	Nemery et al 1992
82 Travailleurs	Transversale (ancienneté moy 8ans)	Resp (Dyspnée) Hemato (baisse de taux d'hématies 5%) Endocr (baisse de T3 7%) Cutané (Eczema et érythème)	Metal et sels solubles		0,125	Swennen et al 1993)
48 Travailleurs	Transversale	Resp (baisse de FEV, FVC (10%), augmentation de la toux et dyspnée)	Polisseurs de diamants (métal)		0,0152-0,1355	Gennart and Lauwerys 1990
122 travailleurs	Longitudinale (suivi pendant 13 ans))	baisse significative du VEMS	Poudre métallique fine		0,04	Verougstraete et al 2004
224 travailleurs	Transversale (6-8 ans d'ancienneté)	Asthme et bronchique chronique	Chlorure de Cobalt associé au zinc		0,1	Roto et al 1980

Tableau 7 : Effets de l'exposition chronique aux composés de cobalt en milieu professionnel

### 5.1.2.3 Les effets cardiovasculaires.

L'exposition professionnelle à de la poussière contenant de cobalt conduit à une cardiomyopathie, caractérisée par des effets fonctionnels sur les ventricules (Horowitz et al. 1988) et / ou l'élargissement du cœur (Barborik et Dusek 1972; Jarvis et al., 1992), mais les niveaux d'exposition associés aux effets cardiaques de cobalt par inhalation n'ont pas été déterminés. Il est possible que ces effets soient secondaires aux effets respiratoires du cobalt par inhalation. Horowitz a conclu que le cobalt est un faible agent cardiomyopathique suite à une exposition professionnelle. (Horowitz et al. 1988).

Des cardiomyopathies ont également été signalées lors de l'exposition professionnelle à des poussières de cobalt à une concentration supérieure à  $100\mu\text{g}/\text{m}^3$  surtout après une consommation importante d'alcool (Seghizzi, 1994).

L'ATSDR note qu'il est possible que ces effets soient secondaires aux effets respiratoires de cobalt par inhalation et conclut que le cobalt est un faible agent cardiomyopathique (ATSDR, 2004)

### 5.1.2.4 Les effets hématologiques

Swennen et al. (1993) ont constaté une légère, mais statistiquement significative, diminution du taux de globules rouges et l'hémoglobine totale (~ 4-5% de baisse) dans un groupe de 82 travailleurs professionnellement exposés à une concentration moyenne de  $0,125\text{ mg cobalt}/\text{m}^3$  sous forme de poussière métallique. Aucune autre étude n'évoque d'effets hématologiques chez l'homme après une exposition par inhalation au cobalt.

### 5.1.2.5 Les effets hépatiques

Une congestion du foie a été observée à l'autopsie d'un travailleur en métal qui avait été exposé professionnellement à un niveau inconnu de cobalt pendant 4 ans (Barborik et Dusek 1972).

### 5.1.2.6 Les effets endocriniens

Un groupe de travailleuses exposées professionnellement à des composés de cobalt semi-soluble (cobalt-silicate de zinc avec des concentrations estimées de  $0,05\text{ mg Co}/\text{m}^3$ ) ont montré des niveaux nettement plus élevés de thyroxine (T4) et de thyroxine libre, mais aucun changement dans les taux de T3 (Prescott et al. 1992). Contrairement à Swennen et al. (1993) qui n'ont signalé aucun changement significatif dans le taux sérique de T4, mais une réduction significative sérique de T3 chez les travailleurs exposés professionnellement à oxydes de cobalt, des sels de cobalt et du cobalt métallique.

### 5.1.2.7 Les effets sur le poids

Une perte de poids, mesurée individuellement, a été observée dans un groupe de cinq polisseurs de diamants souffrant de pneumopathie interstitielle induite par le cobalt (Demedts et al. 1984), mais le niveau d'exposition de cobalt n'a pas été indiqué.

### 5.1.2.8 Les effets neurologiques

L'exposition professionnelle au cobalt chez a été signalée comme provoquant plusieurs effets sur le système nerveux y compris une perte de mémoire, une surdité d'origine

neurologique (ou neurogène ou de perception), et une diminution de l'acuité visuelle (Jordan et al 1990).

Une exposition professionnelle décrite comme « intense » au cobalt en poudre pendant 20 mois a produit une perte progressive de l'audition et l'atrophie du nerf optique; une amélioration a été constatée à la fin de l'exposition (Meecham et Humphrey, 1991, cité par Lauwerys et Lison, 1994).

Il convient de noter, cependant, que ces études avaient un petit nombre de sujets (n = 38 pour Jordan et al. 1990, n = 1 pour Meecham et Humphrey 1991), et l'exposition n'a pas été caractérisée.

#### 5.1.2.9 Les effets cancérogènes

Peu d'études épidémiologiques du risque de cancer chez les travailleurs exposés au cobalt insoluble existent (Jensen et Tüchsen, 1990). Une incidence élevée de cancer du poumon a été retrouvée chez des mineurs anglais du cobalt mais l'étiologie n'est pas connue (Lauwerys et al. 2007)). Les études épidémiologiques des mineurs de cobalt dans les États-Unis, le Canada, le Zaïre, et d'autres pays n'ont trouvé aucune association entre le cobalt et la présence de tumeurs, mais, du cobalt a été la cause de maladies respiratoires surtout lors de son utilisation comme métal dur .

Le suivi d'une cohorte de 1143 travailleurs employés dans une usine électrochimique de production de cobalt et de sodium a été effectué de 1950 à 1980 par Mur et al 1987. Le résultat principal trouvé est un excès significatif de cancer du poumon chez les travailleurs impliqués dans la production de cobalt (ratio standardisé de mortalité (SMR) 4,66, IC 95% 1,46 à 10,64, quatre cas dans le groupe exposé versus un cas chez les témoins). Après cette première analyse, les auteurs ont suggéré qu'une étude complémentaire soit menée avant qu'une conclusion définitive ne soit établie en raison de l'impossibilité de prendre en compte la consommation tabagique, le faible nombre de cancer observé, une coexposition possible au nickel et à l'arsenic. Les résultats de l'étude poursuivie (Moulin et al, 1993), n'a pas confirmé l'hypothèse d'une relation entre le cancer du poumon et l'exposition au cobalt (SMR 0,85 (intervalle de confiance 95% de 0,18 à 2,50, trois cas observés). Aucun décès par cancer du poumon n'a eu lieu parmi les travailleurs au cours des 8 autres années de suivi, le SMR dans la mise à jour était basé sur trois cas observés alors que le précédent était fondé sur quatre cas observés.

L'explication est que les données sur les causes de décès ont été recueillies de manière différente entre les deux études (certificats de décès dans le 2ème cas plutôt que données issues du dossier médical du praticien).

Lison et al 2001 concluent que bien que les effets génotoxiques des particules de cobalt métallique ont été démontrés in vitro dans les lymphocytes humains, l'épidémiologie ne permet pas de fournir une preuve du potentiel cancérogène pour du cobalt métal seul. Aucune augmentation significative des effets génotoxiques n'a été détectée chez des travailleurs exposés aux poussières de cobalt à une concentration moyenne correspondant à une TLV-TWA de 20 µg/m<sup>3</sup>

Pour rappel, le CIRC (2006) a conclu que d'une insuffisance de preuve quant à la cancérogénicité du cobalt et ses composés chez l'Homme et les a classés en groupe 2B, c'est-à-dire cancérogène possible pour l'homme.

#### 5.1.2.10 Les effets génotoxiques

Jusqu'à récemment, très peu de données concernaient la toxicologie des particules de cobalt métallique, probablement parce qu'il était supposé, comme pour d'autres métaux, que l'activité biologique d'un métal, y compris sa génotoxicité et sa cancérogénicité, était médiée par sa forme ionique et pourrait être appréhendée par des tests de composés solubles. Lison

et al 2001 ont montré in vitro que certaines activités biologiques de particules métalliques de cobalt pourraient ne pas s'expliquer par la présence d'espèces solubles du cobalt. En effet des études physico-chimiques ont montré que le cobalt métallique et non sa forme ionique pouvait thermodynamiquement réduire l'oxygène en espèces oxygénées activées.

Dans ce système, le cobalt sous forme ionique soluble est produit mais ne conduit pas à la réaction critique. La découverte de ce nouveau mécanisme d'action des espèces métalliques permet de nouvelles interprétations de l'activité biologique du cobalt et souligne d'après les auteurs, qu'il serait inopportun de supposer que tous les composés de cobalt exercent une activité biologiques similaires parce qu'ils sont tous dans une certaine mesure susceptibles d'être convertis en cations cobalt in vivo.

Les particules de cobalt peuvent donc affecter l'intégrité de l'ADN à la fois par la production d'espèces activées d'oxygène (processus indépendant de la production de cations cobalt) et en inhibant le système de réparation par excision (processus basé sur la transformation des particules en ions cobalt (II) soluble).

Chez 26 travailleurs de sexe masculin exposés professionnellement pendant au moins deux ans à un mélange de poussière contenant du cobalt, de nickel et de chrome, la valeur moyenne des échanges de chromatides sœurs (SCE) étaient significativement plus élevée par rapport aux témoins. Comme le cobalt est un mutagène faible, les résultats suggèrent que de petites quantités de chrome et de nickel pourrait conduire a un effet synergique suffisant pour induire une SCE (Gennart et al., 1993). Des travailleurs exposés à des poussières de cobalt dans des raffineries n'ont montré aucune augmentation significative des effets génotoxiques par rapport au contrôles (De Boeck et al., 2000). In vitro, dans une étude sur volontaires, des cellules du sang périphérique ont été incubées avec du cobalt métallique et un mélange de cobalt et de carbure tungstène (WC-Co), dans les deux cas, une augmentation dose-dépendante a induit des cassures de brins d'ADN, l'effet de ce dernier mélange est supérieure à celui du cobalt seul (Van Goethem et al., 1997).

## 5.2 Toxicité chez l'animal

### 5.2.1 Toxicité aiguë

#### 5.2.1.1 Cobalt insoluble

Des LD 50 ont été calculée dans deux études pour des rats recevant du cobalt sous forme métallique.

Le tableau 8 résume les résultats de ces études.

Route	Espèce	LD50 (cobalt métal)	
intrapéritonéal	Rat	100-200mg/kg	Frederick et al 1946
Non indiquée	Rat	1500 mg/kg	Donaldson 1986

Tableau 8 : Valeurs des LD 50 pour la toxicité aiguë du cobalt en poudre (NTP, 2002)

Une baisse importante de la capacité pulmonaire ainsi qu'une fibrose interstitielle identifiée par microscopie, ont été notées chez des rongeurs auxquels une quantité de 100g/m<sup>3</sup> de cobalt sous forme de poudre a été administrée par inhalation pendant une dizaine de jours. De plus des changements dans l'électrocardiogramme ont été rapportés (baisse de la

contraction ventriculaire et anomalies de repolarisation) dès les premiers jours [Kerfoot et al 1975].

Le cobalt sous forme de poudre métallique a une action aiguë irritante, conduisant à des changements dans les poumons accompagnés par une sécrétion importante de fluide et parfois d'hémorragies. Chez le rat, l'instillation d'une suspension à 5% stérile de poudre de cobalt produit une hémorragie pulmonaire et un œdème. Le cobalt a été retrouvé dans les bronches, les parois alvéolaires, et près des extrémités bronchiques. (NTP, 2002)

Dans une étude comparative incluant des hamsters des cobayes et des lapins (tous n = 2) ainsi que des souris, (n = 6), l'exposition à des poussières de cobalt par inhalation a généré des œdèmes et des hémorragies nombreuses dans les poumons de tous les animaux.

Les hamsters ont montré le moins de symptômes sévères; leurs poumons étaient congestionnés et œdémateux avec une desquamation étendue de l'épithélium bronchique. (NTP, 2002)

#### 5.2.1.2 Cobalt soluble

L'inhalation de cobalt soluble peut être mortelle chez les animaux si l'exposition est suffisamment élevée ou prolongée. La concentration létale 50 (CL50) pour une exposition par inhalation de 30 minutes chez le rat était de 165 mg cobalt/m<sup>3</sup> pour hydrocarbonyle de cobalt (Palmer et al. 1959).

### 5.2.2 Toxicité subchronique

#### 5.2.2.1 Cobalt insoluble

Les études par inhalation d'aérosols de cobalt métallique (0,005 à 0,5 mg/m<sup>3</sup> 24 heures/jour pendant 3 mois) montrent une augmentation des taux d'hémoglobine et de globules rouges et une diminution des phospholipides, du cholestérol, et des β-lipoprotéines chez le rat. En outre, des perturbations en protéines, en métabolisme des glucides une activation du système hématopoïétique, et des modifications anatomopathologiques dans plusieurs organes et tissus (foie et thyroïde) ont été observées (Popov, 1976, 1977 [tous deux cités par NTP 2002.]

L'inhalation de poudre de cobalt (0,48 et 4,4 mg/m<sup>3</sup> pendant 4 mois) a affecté les muqueuses des tissus (Georgiadi, 1978; Georgiadi et Elkind, 1978 [tous deux cités par NTP 2002.]; Georgiadi et Ivanov, 1984). À 200 mg/m<sup>3</sup> les systèmes vasculaire, respiratoire, et rénal sont atteints (RTECS, 2000).

Chez des cochons d'inde, l'administration intratrachéale de poussières de cobalt (50 mg) conduit à des lésions pulmonaires oblitérantes et une pleurésie (Delahant, 1955, cité par NTP 2002). Des cochons nains exposés au cobalt en poudre à des doses de (0,1-1,0 mg/m<sup>3</sup> 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 3 mois) sont devenus léthargiques après un mois et présentaient une déficience pulmonaire et des problèmes cardiaques (contraction ventriculaire retardée, anomalies de repolarisation. cloisons alvéolaires significativement épaissies avec du collagène, (Kerfoot, 1973; Kerfoot et al, 1975.).

Aucun effet histologique sur le foie n'a été trouvé chez des porcs exposés à un maximum de 1,0mg cobalt/m<sup>3</sup> de poussière de métal de cobalt pendant 3 mois (Kerfoot 1975).

L'exposition à vie de hamsters à une concentration unique de (7,9 mg cobalt/m<sup>3</sup> en tant qu'oxyde de cobalt) n'a pas entraîné de baisse du poids corporel (Wehner et al. 1977).

*Information sur l'étude NTP*



Le National Toxicology Program (NTP), Etats-Unis, a pour fonction d'effectuer des tests en laboratoire sur des substances potentiellement dangereuses pour la santé humaine et de rendre disponible les résultats ainsi obtenus. Le NTP évalue les effets sanitaires des substances en utilisant généralement des rongeurs et des protocoles bien établis pour la caractérisation du potentiel toxicologique.

Le NTP publie les résultats des études toxicologiques à court-termes et long-termes (deux ans) dans le NTP Toxicity Report series. Les produits testés sont ceux se retrouvant très souvent dans le milieu du travail.

Pour le cobalt, des groupes de 50 rats mâles et 50 femelles ont été exposés à des aérosols contenant 0, 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/m<sup>3</sup> de sulfate de cobalt heptahydraté, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 105 semaines.

Le sulfate de cobalt heptahydraté, de formule CoSO<sub>4</sub>. 7H<sub>2</sub>O étant dissout dans l'eau puis administré sous forme d'aérosols aux animaux, pour le calcul de la quantité de Co administré seul le poids moléculaire du sulfate de cobalt est à prendre en compte (155g/mol). Une concentration d'aérosols de 1 mg/m<sup>3</sup> correspond a un nombre de mole sulfate de cobalt de 6,45 mmole. Ce qui correspond a une concentration en cobalt de 0,38mg Co/m<sup>3</sup>

### 5.2.2.2 Cobalt soluble

Lors d'une étude de toxicité par inhalation menée par le NTP (1991), des rats F334/N (10 mâles, 10 femelles) et des souris B6C3F<sub>1</sub>(10 mâles et 10 femelles) ont été exposés à du sulfate de cobalt heptahydraté à des concentrations de 0 ; 0,3 ; 1 ; 3 ; 10 et 30 mg/m<sup>3</sup>, pendant 6 heures/jour et 5 jours /semaine pendant 13 semaines, ces concentrations correspondent respectivement à 0 ; 0,11 ; 0,38 ; 1,14 ; 3,8 ;11,4 mg cobalt/m<sup>3</sup>.

#### 5.2.2.2.1 *Effets respiratoires*

##### ➤ **Rats**

Tous les rats sont restés en vie jusqu'à la fin de l'étude. Le poids corporel moyen des rats mâles exposés à 11,4 mg/m<sup>3</sup> est plus faible que celui des témoins. A la fin de l'étude, le poids des poumons des rats mâles exposés à 0,11 mg/m<sup>3</sup> était significativement augmenté par rapport aux témoins. Il en est de même chez les femelles à partir de 3,8 mg/m<sup>3</sup>.

Des polyglobulies ont été observées chez les rats mâles à partir de 1.14 mg/m<sup>3</sup> et 3,8 mg/m<sup>3</sup> chez les femelles avec une augmentation significative des érythrocytes, de la concentration en hémoglobine et en hématocrite.

Les concentrations en cholestérol sont significativement diminuées chez les mâles exposés aux concentrations les plus élevées 3,8 et 11,4mg/m<sup>3</sup>.

Des lésions du tractus respiratoire ont été observées, incluant des dégénérescences de l'épithélium olfactif, des métaplasies de l'épithélium respiratoire et des inflammations du nez aux concentrations les plus élevées de 3,8 et 11,4mg/m<sup>3</sup>.

Aux concentrations de 11,4 mg/m<sup>3</sup>, des inflammations, nécroses, ulcères et polypes inflammatoires au niveau du larynx sont notés chez la plupart des rats.

Aux plus faibles concentrations, soit 0,11 mg/m<sup>3</sup>, l'incidence des métaplasies du larynx est significativement augmentée par rapport au groupe témoin (Tableau 9).

Espèce et souche	expositions en Co mg/m <sup>3</sup>	Incidences
Rats F344/N Mâles	0 – 0,11 – 0,38 – 1,14- 3,8- 11,4	<p><u>Dégénérescence de l'épithélium olfactif</u> : 0/10, 0/10 ; 0/10 ; 0/10 ; 7/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p> <p><u>Métaplasie de l'épithélium respiratoire</u> : 0/10, 0/10 ; 0/10 ; 1/10 ; 5/10 (p&lt;0,05) ; 9/10(p&lt;0,01)</p> <p>Inflammation du larynx : 0/10, 2/10 ; 8/10(p&lt;0,01) ; 9/10(p&lt;0,01) ; 9/10 (p&lt;0,01) ; 9/10(p&lt;0,01)</p> <p>Métaplasies du larynx : 0/10,9/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01) ; 10/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p> <p>Infiltration lymphocytaire (poumon) : 1/10,0/10;6/10(p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01) ; 10/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p> <p>Inflammation subaigüe (poumon) : 0/10,0/10;1/10 5/10(p&lt;0,05) ; 10/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p>
Rats F344/N Femelles	0 – 0,11 – 0,38 – 1,14- 3,8- 11,4	<p><u>Dégénérescence de l'épithélium olfactif</u> : 0/10, 0/10 ; 0/10 ; 0/10 ; 6/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p> <p><u>Hyperplasie de l'épithélium respiratoire</u> : 0/10, 0/10 ; 0/10 ; 3/10 ; 9/10 (p&lt;0,01) ; 9/10(p&lt;0,01)</p> <p>Inflammation du larynx : 1/10,2/10;7/10(p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01) ; 10/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p> <p>Métaplasies du larynx : 1/10,7/10 (p&lt;0,01);10/10(p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01) ; 10/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p> <p>Infiltration lymphocytaire (poumon) : 0/10,3/10;10/10(p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01) ; 10/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p> <p>Inflammation subaigüe (poumon) : 0/10,0/10;2/10 9/10(p&lt;0,01) ; 10/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p>

**Tableau 9 : Incidence des lésions observées chez des rats exposés à du sulfate de cobalt heptahydraté pendant 13 semaines**

### ➤ Souris

Deux souris mâles exposées à 11,4 mg/m<sup>3</sup> sont mortes avant la fin de l'étude.

Le poids corporel des souris mâles exposées à 11,4 mg/m<sup>3</sup> et des femelles exposées à 3,8 mg/m<sup>3</sup> est plus faible à la fin de l'étude que celui des animaux contrôle.

Une diminution de la mobilité des spermatozoïdes est notée chez les souris mâles exposées à partir de 1,14 mg/m<sup>3</sup>, ainsi qu'une augmentation de la production de spermatozoïdes anormaux à 11,4 mg/m<sup>3</sup>. Le cycle œstral chez les femelles est significativement plus long à 11,4 mg/m<sup>3</sup> par rapport au groupe témoin.

A 11,4 mg/m<sup>3</sup>, une atrophie testiculaire est observée, se traduisant par une perte de l'épithélium germinale des tubes séminifères.

Des lésions du tractus respiratoire ont été observées aux 2 dernières doses, à savoir : 3,8 et 11,4 mg/m<sup>3</sup> des dégénérescences de l'épithélium olfactif, des métaplasies de l'épithélium respiratoire et des inflammations du nez.

De même que chez les rats, des inflammations, nécroses, ainsi que des métaplasies au niveau du larynx sont présents chez la plupart des souris à 11,4 mg/m<sup>3</sup>. A cette même dose, au niveau de la trachée, des métaplasies de l'épithélium sont notées.



Sur les poumons des souris exposées à 3,8 ou 11,4 mg/m<sup>3</sup>, des hyperplasies au niveau de l'épithélium alvéolaire sont présentes, ainsi que des macrophages dans les espaces alvéolaires (tableau 10).

Espèce et souche	expositions en mg/m <sup>3</sup> de Co	Incidences
Souris B6C3F1 Mâles	0 – 0,11 – 0,38 – 1,14- 3,8- 11,4	<p><u>Inflammation aiguë</u> : 0/10, 0/10 ; 0/10 ; 0/10 ; 10/10 (p&lt;0,01) ; 9/10(p&lt;0,01)</p> <p><u>Dégénérescence de l'épithélium olfactif</u> : 0/10, 0/10 ; 0/10 ; 0/10 ; 9/10 (p&lt;0,01) ; 8/10(p&lt;0,01)</p> <p><u>Métaplasie de l'épithélium respiratoire</u> : 0/10, ? ; 0/10 ; 0/10 ; 8/10 (p&lt;0,01) ; 8/10(p&lt;0,01)</p> <p>Métaplasies du larynx : 0/10,7/10 (p&lt;0,01) ;10/10(p&lt;0,01) ; 5/10(p&lt;0,05) ; 9/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p> <p>Infiltration lymphocytaire (poumon) : 0/10,10/10;9/10(p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01) ; 10/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p>
Souris B6C3F1 Femelles	0 – 0,11 – 0,38 – 1,14- 3,8- 11,4	<p><u>Inflammation aiguë</u> : 0/10, 0/10 ; 1/10 ; 4/10 (p&lt;0,01) ; 10/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p> <p><u>Dégénérescence de l'épithélium olfactif</u> : 0/10, 0/10 ; 0/10 ; 1/10 ; 10/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p> <p><u>Métaplasie de l'épithélium respiratoire</u> : 0/10, 0/10 ; 0/10 ; 1/10 ; 9/10 (p&lt;0,01) ; 9/10(p&lt;0,01)</p> <p>Métaplasies du larynx : 0/10,8/10 (p&lt;0,01) ;8/10(p&lt;0,01) ; 8/10(p&lt;0,01) ; 9/10 (p&lt;0,01) ; 9/10(p&lt;0,01)</p> <p>Infiltration lymphocytaire (poumon) : 0/10,0/10;9/10(p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01) ; 10/10 (p&lt;0,01) ; 10/10(p&lt;0,01)</p>

**Tableau 10 : Incidence des lésions observées chez des souris exposées à du sulfate de cobalt heptahydraté pendant 13 semaines**

En conclusion, une nécrose et une inflammation de l'épithélium des voies respiratoires (fosses nasales, larynx, trachée et bronchioles) ont été signalées chez des rats exposés à 19 mg cobalt/m<sup>3</sup> et des souris exposés à 1,9 mg ou cobalt/m<sup>3</sup> (sulfate de cobalt) pendant plus de 16 jours L'exposition de rats et de souris à du sulfate de cobalt pendant 13 semaines a entraîné des effets néfastes sur toutes les parties de l'appareil respiratoire, le larynx étant la partie la plus sensible. À des concentrations de cobalt  $\geq 0,11$  mg/m<sup>3</sup> les rats et les souris ont développé une métaplasie du larynx ainsi qu'une infiltration histiocytaire des poumons. Chez le rat, une inflammation chronique du larynx a été retrouvée à une concentration  $\geq 0,38$  mg cobalt/m<sup>3</sup>, et des effets plus graves sur le nez, le larynx et les poumons ont été signalés à des expositions supérieures. Chez la souris, une inflammation aiguë du nez a été trouvé à une concentration  $\geq 1,14$  mg cobalt/m<sup>3</sup>, et des effets graves sur le nez, le larynx et les poumons ont été signalés à des doses plus élevées. (Bucher et al, 1990;. NTP, 1991).

#### 5.2.2.2.2 Effets cardiaques

Chez le rat, l'exposition à 11,4 mg cobalt/m<sup>3</sup> de sulfate de cobalt pendant plus de 13 semaines a entraîné une augmentation marginale de la sévérité de la cardiomyopathie, par rapport aux témoins (Bucher et al, 1990;. NTP, 1991).

La cardiomyopathie n'a pas été observée chez les souris exposées à des doses ≤ 76 mg cobalt/m<sup>3</sup> (sulfate de cobalt) pendant plus de 16 jours (Bucher et al, 1990. NTP, 1991),

#### 5.2.2.2.3 Effets hématologiques

Une augmentation des niveaux d'hémoglobine et celle du nombre de basophiles et de monocytes a été observée chez les rats et cochons d'inde, mais pas chez les chiens, exposés à 9 mg cobalt/m<sup>3</sup> (cobalt hydrocarbonylé) pendant 3 mois (Palmes et al. 1959). Une polyglobulie a été signalée chez les rats, mais pas des souris, exposées à 1,14 mg cobalt/m<sup>3</sup> (sulfate de cobalt) pendant 13 semaines (Bucher et al, 1990;. NTP, 1991).

#### 5.2.2.2.4 Effets hépatiques

Une nécrose et une congestion du foie ont été observées chez les rats et des souris qui sont morts après une exposition à 19 mg cobalt/m<sup>3</sup> (sulfate de cobalt) pendant plus de 16 jours (Bucher et al, 1990;. NTP, 1991).

#### 5.2.2.2.5 Effets rénaux

Une augmentation significative du poids des reins a été signalée chez les rats mâles exposés à 0,11 mg cobalt/m<sup>3</sup> (sulfate de cobalt) pendant 13 semaines (Bucher et al, 1990; NTP, 1991).

Aucun effet n'a été observé lors de l'examen histologique de reins de rats ou de souris après une exposition ≤ 76 mg cobalt/m<sup>3</sup> (sulfate de cobalt) pendant 16 jours, jusqu'à 11,4 mg cobalt/m<sup>3</sup> pendant 13 semaines, ou jusqu'à 1,14 mg cobalt/m<sup>3</sup> pendant 104 semaines (Bucher et al, 1990, 1999;. NTP, 1991, 1998).

#### 5.2.2.2.6 Perte de poids

Une diminution du poids corporel a été signalée chez les rats et les souris exposés à 19 mg cobalt/m<sup>3</sup> ( sulfate de cobalt) pendant plus de 16 jours ou à 11,4 mg cobalt/m<sup>3</sup> pendant 13 semaines (Bucher et al. 1990; NTP, 1991).

L'exposition chronique des rats et des souris à un maximum de 1,14 mg cobalt/m<sup>3</sup> n'a pas entraîné de diminution du poids corporel (Bucher et al 1999; NTP 1998).

Une perte de poids a été retrouvée chez les chiens mais pas chez les rats ou les cochons d'inde exposés pendant 3 mois au cobalt à un niveau de 9 mg cobalt/m<sup>3</sup> ( hydrocarbonyle cobalt) (Palmes et al. 1959)

#### 5.2.2.2.7 Sensibilisation et effets immunologiques

La nécrose du thymus a été signalée chez des rats exposés à 19 mg cobalt/m<sup>3</sup> (sulfate de cobalt ) pendant plus de 16 jours, et une hyperplasie des ganglions lymphatiques du médiastin a été constaté chez les souris exposées à 11,4 mg pour cobalt/m<sup>3</sup> pendant 13 semaines (Bucher et al, 1990;. NTP, 1991).

Des cochons d'inde sensibilisés au cobalt par une application cutanée répétée, puis exposés à 2,4 mg cobalt/m<sup>3</sup> de chlorure de cobalt ont montré des modifications inflammatoires pulmonaires (BAL « bronchoalvéolaire liquide » indiquant une augmentation des neutrophiles et des éosinophiles) qui n'étaient pas observées chez les animaux exposés non sensibilisés

au cobalt (Camner et al. 1993). Les tableaux 11 et 12 ci-dessous résument l'ensemble des études expérimentales subchroniques.

Animal/Durée d'expo	Effets constatés	NOAEL mg.m <sup>-3</sup>	LOAEL mg.m <sup>-3</sup>
Rats 16 j ; 5j/s ; 6h/j	Mort (2/5 ♂ décédés) Necrose du thymus, congestion de vaisseaux cérébraux, atrophie testiculaire	1,9	19
Souris 13s ;5j/s ; 6h/j	Mort (2/5 ♂ décédés) Hyperplasie nodulaire, atrophie testiculaire	3,8	11,4 11,4
Rats 13s ;5j/s ; 6h/j	Resp métaplasie du larynx et polypes Inflammation chronique du Larynx		0,11 0,38
	Hemato (polycythémie)		1,14
	Cardio (cardiomyopathies) Perte de poids (15% des males)		11,4
	Rénaux	11,4	
Souris 16 j ; 5j/s ;6h/j	Resp Inflammation Nécrose pulmonaire+ hépatique	0,2	1,9 19
	Congestion vaisseaux cérébraux		19

Souris 13s ;5j/s ; 6h/j	Resp métaplasie du larynx et polypes Inflammation aigue du nez		0.11 3,8 (♂) 1.14 (♀)
	Gastro ; Hémato ; Hépatique ; Rénaux ; Cutanés, perte de poids	11,4	

**Tableau 11 Etudes expérimentales de la toxicité subchronique du sulfate de cobalt soluble (NTP, 2002)**

Animal/Durée d'expo par inhal	Effets constatés	NOAEL mg.m <sup>-3</sup>	LOAEL mg.m <sup>-3</sup>	Forme de Co	Ref
Cochons d'inde 66 j	Resp (↑ poids de poumon) ↑ rétention BAL		2,4	Chlorure	Camner et al 1993
Cochons d'inde 3 mois ;5j/s ; 7h/j	Hémato (5%↑ d'hémoglob)		9	Hydrocarbonyl e	Palmes et al 1959
Chiens 3mois 3j/s : 7h/j	Hémato Perte de poids	9	9	Hydrocarbonyl e	Palmes et al 1959
Lapins (4mois 5j/s 6h/j)	Resp Inflammation poumon BAL altéré		0,4 0,6	chlorure	Johasson et al (1991 et 1992)
Cochons 3 mois ;5j/s ; 6h/j	Resp, card, perte de poids Hepat, renaux	1	0,1	Metal	Kerfoot 1975
Rats 5h	↑ des macrophages alvéolaires		2,72	Aérosols de poudre métallique	Kyono et al 1992
Rats 5h/j 4j	Œdème intracellulaire et altération des macrophages		2,12	Aérosols de poudre métallique	Kyono et al 1992

Tableau 12 : Etudes expérimentales de la toxicité subchronique des composés de cobalt autres que le sulfate (NTP, 2002)

## 5.2.3 Toxicité chronique

### 5.2.3.1 Effets sur la reproduction

#### **Cobalt insoluble**

Chez les animaux de laboratoire (espèce non fournie) exposés au cobalt métallique par inhalation (dose et durée d'exposition non fournies), les effets indésirables incluent une atrophie testiculaire, une diminution de la mobilité des spermatozoïdes, et une augmentation de la longueur du cycle œstral. L'exposition par voie orale chez des rattees en gestation conduit à une toxicité maternelle et produit un retard de croissance et une survie moindre des nouveaux-nés (Cal-ARB, 1997).

#### **Cobalt soluble**

Chez les animaux, l'exposition à long terme à des aérosols contenant du cobalt a eu des effets sur la reproduction. Une atrophie testiculaire a été signalée chez les rats, mais pas chez les souris, exposées à 19 mg cobalt/m<sup>3</sup> (sulfate cobalt) pendant plus de 16 jours (Bucher et al, 1990; NTP, 1991). Suite à l'exposition de souris au cobalt (sulfate de cobalt) pendant 13 semaines, une diminution de la motilité du sperme a été trouvée à 1,14 mg cobalt/m<sup>3</sup>, et une atrophie testiculaire a été trouvée à 11,4 mg cobalt/m<sup>3</sup>. Une augmentation significative de la longueur du cycle œstral a été signalée chez les souris femelles exposées à 11,4 mg cobalt/m<sup>3</sup> pendant 13 semaines (Bucher et al, 1990; NTP, 1991).

### 5.2.3.2 Cancérogénicité

#### **Cobalt insoluble**

Bien qu'il n'existe pas de preuve de cancérogénicité du cobalt métallique chez les mammifères, l'expérimentation animale a montré que l'injection unique de poudres métalliques de cobalt peut donner lieu au niveau du site d'injection à l'apparition de rhabdosarcomes, et de fibrosarcomes (CIRC, 1991). Dans les expériences de Heath (1956, 1960), 10 rats mâles et 20 femelles ont été exposés par injection intramusculaire à 0,28 mg de cobalt sous forme de poudre métallique ; En 2 semaines, des myoblastes atypiques ont été observés, puis 5 à 12 mois plus tard, 17 de ces animaux ont développé des tumeurs au niveau du site d'injection. (Heath, 1954, 1956; Heath et Daniel, 1962 [tous cités par Jensen et Tüchsen, 1990 et le CIRC, 1991]).

Des résultats comparables ont été signalés avec des composés tels que le sulfure de cobalt et l'oxyde de cobalt par Gilman et Ruckerbauer (1962) de même que Tisserand et al. (1956) ont vu apparaître des tumeurs de la glande thyroïde sur le site d'injection de cobalt métallique [cité tous par NTP 2002].

Thomas et Thiery (1953) ont observé des liposarcomes et une hyperplasie du tissu adipeux après injection de poussières métalliques de Co à des lapins. Dans l'expérience de Gilman (1962), 32 rats Wistar ont reçu par injection une dose unique de 20 mg à la fois dans les muscles droit et gauche, 12 des 24 rats qui ont survécu ont développé dans les 90 jours une tumeur. Le sulfure de cobalt semble nettement plus actif que l'oxyde au regard du nombre de tumeurs induites au niveau de son site d'injection, bien qu'aucune différence du type de tumeurs n'ait été notée. [cité par le CIRC, 1991];

Chez la souris par contre et en accord avec les résultats de Heath (1959) et Gilman et Ruckerbauer (1962), l'oxyde de cobalt n'induit pas de tumeurs. Chez le rat, l'administration répétée par voie intratrachéale d'oxyde de cobalt à 2 et 10 mg/kg toutes les deux semaines à une dose totale de 78 et 390 mg/kg, induit des tumeurs pulmonaires chez respectivement 2 et 6% des animaux traités. Une étude similaire chez les hamsters a donné des résultats négatifs (Steinhoff, 1987).

Wehner et al (1977) ont exposé vie entière des hamsters par inhalation à de l'oxyde de cobalt à une concentration de 10 mg/m<sup>3</sup>, 7 h/jour 5 jours/semaine. Il n'y avait aucune augmentation de l'incidence du cancer du poumon chez les animaux exposés par rapport au contrôle. Des résultats négatifs ont également été obtenus par Stoner et al. (1976) qui a examiné la production d'adénomes pulmonaires chez des souris.

Dans l'évaluation du caractère cancérogène, des composés insolubles de cobalt, le CIRC a considéré que l'injection intramusculaire ou sous-cutanée de matériaux inertes est connue pour entraîner des tumeurs malignes au site d'injection, ce qui limite l'interprétation des résultats (CIRC 2006).

### **Cobalt soluble**

Shabaan et al., 1977 ont observé des fibrosarcomes chez 14 rats mâles âgés de 8 mois à 1 an sur 40, après l'administration par voie sous cutanée de 40 mg/kg de chlorure de cobalt, 1 fois/jour pendant 10 jours. Quatre de ces néoplasmes ne sont pas apparus au site d'injection.

#### 5.2.3.3 Etude du NTP, 1998

Des groupes de 50 mâles et 50 femelles rats F344/N et souris B6C3F1 ont été exposés à des aérosols de 0, 0,3 ; 1 et 3 mg/m<sup>3</sup> contenant du sulfate de cobalt heptahydraté pendant 6 heures et 12 minutes par jour, 5 jours /semaine, 105 semaines. Les doses testées correspondent respectivement aux concentrations en mg/m<sup>3</sup> de cobalt suivantes : 0 ; 0,11 ; 0,38 ; 1,14.

### **Rat**

- Survie et poids corporel

La survie des rats mâles et femelles exposés est similaire à celle des témoins. Leur poids corporel également

- Poumon

Chez tous les rats mâles et femelles exposés, une augmentation significative des lésions pulmonaires (protéinose alvéolaire, métaplasie épithéliale alvéolaire, inflammation granulomateuse alvéolaire, fibrose interstitielle) ont été constatées par rapport au groupe témoin. En général, ces lésions augmentent en incidence et en sévérité avec l'augmentation de la dose en cobalt.

L'incidence des métaplasies de l'épithélium pulmonaire est augmentée chez les femelles à 0,38 mg/m<sup>3</sup> par rapport au groupe témoin. (tableau 13)



Espèce et souche	expositions en mg/m <sup>3</sup> de Co	Incidences
Rats F344/N Mâles	0 – 0,11-0,38-1,14	<p><u>Hyperplasies épithélium pulmonaire</u> : 9/50, 20/50 (p&lt;0,05), 20/50 (p&lt;0,05), 23/50 (p&lt;0,01)</p> <p><u>Métaplasies épithélium alvéolaire</u> : 0/50, 50/50 (p&lt;0,01), 48/50 (p&lt;0,01), 49/50 (p&lt;0,01)</p> <p>Inflammation granulomateuse : 2/50, 50/50 (p&lt;0,01), 48/50 (p&lt;0,01), 50/50 (p&lt;0,01)</p> <p>Fibrose interstitielle : 1/50, 50/50 (p&lt;0,01), 48/50 (p&lt;0,01), 49/50 (p&lt;0,01)</p> <p>Protéinose : 0/50, 16/50 (p&lt;0,01), 40/50 (p&lt;0,01), 47/50 (p&lt;0,01)</p>
Rats F344/N Femelles	0 – 0,11-0,38-1,14	<p><u>Métaplasies épithélium alvéolaire</u> : 2/50, 47/50 (p&lt;0,01), 50/50 (p&lt;0,01), 49/50 (p&lt;0,01)</p> <p>Inflammation granulomateuse : 9/50, 47/50 (p&lt;0,01), 50/50 (p&lt;0,01), 49/50 (p&lt;0,01)</p> <p>Fibrose interstitielle : 7/50, 47/50 (p&lt;0,01), 50/50 (p&lt;0,01), 49/50 (p&lt;0,01)</p> <p>Protéinose : 0/50, 36/50 (p&lt;0,01), 49/50 (p&lt;0,01), 49/50 (p&lt;0,01)</p>

**Tableau 13 : Incidence des lésions néoplasiques et non néoplasiques du poumon des rats exposés à du sulfate de cobalt heptahydraté pendant 105 semaines**

➤ Médullo-surrénale

L'incidence des phéochromocytomes bénins est significativement augmentée chez les femelles exposées à 1,14 mg/m<sup>3</sup>. Il en est de même pour les phéochromocytomes combinés (bénins, complexes ou malins) dont l'incidence est augmentée chez les mâles à partir de 0,38 mg/m<sup>3</sup>.

➤ Nez

Des hyperplasies des cloisons nasales, ainsi que des atrophies de l'épithélium olfactif sont notées chez tous les groupes exposés, mâles et femelles. La sévérité de ces lésions s'accroît en même temps que l'augmentation des doses.

L'incidence des métaplasies de l'épithélium pavimenteux des cloisons nasales, ainsi que de l'épithélium olfactif sont augmentées significativement chez les mâles et les femelles à partir de 1,14 mg/m<sup>3</sup>.

Bien que l'incidence et la sévérité de ces lésions augmentent avec l'exposition au cobalt, celles-ci demeurent limitées à certaines régions de la paroi nasale et ne sont pas sévères. (tableau 13)

➤ Larynx

L'incidence des métaplasies de l'épithélium pavimenteux de l'épiglotte est augmentée chez tous les groupes exposés, mâles et femelles par rapport au groupe contrôle. Ces lésions sont limitées à la base de l'épiglotte et ne sont pas sévères chez le rat. (tableau 14)

Espèce et souche	expositions en mg/m <sup>3</sup> de Co	Incidences
Rats F344/N Mâles	0 – 0,11-0,38-1,14	<p><u>Hyperplasies cloisons nasales</u> : 2/50, 14/50 (p&lt;0,01), 21/50 (p&lt;0,01), 20/50 (p&lt;0,01)</p> <p>Métaplasie épithélium cloison nasales : 1/50, 3/50 , 5/50, 8/50 (p&lt;0,01)</p> <p><u>Atrophie épithélium olfactif</u> : 8/50, 24/50 (p&lt;0,01), 42/50 (p&lt;0,01), 48/50 (p&lt;0,01)</p> <p>Métaplasie épithélium olfactif : 5/50, 1/50, 5/50, 30/50 (p&lt;0,01)</p> <p>Métaplasie épithélium épiglotte : 0/50, 10/50 (p&lt;0,01), 37/50 (p&lt;0,01), 50/50 (p&lt;0,01)</p>
Rats F344/N Femelles	0 – 0,11-0,38-1,14	<p><u>Hyperplasies cloisons nasales</u> : 1/50, 8/50 (p&lt;0,05), 26/50 (p&lt;0,01), 38/50 (p&lt;0,01)</p> <p>Métaplasie épithélium cloison nasales : 1/50, 1/50 , 4/50, 10/50 (p&lt;0,01)</p> <p><u>Atrophie épithélium olfactif</u> : 5/50, 29/50 (p&lt;0,01), 46/50 (p&lt;0,01), 47/50 (p&lt;0,01)</p> <p>Métaplasie épithélium olfactif : 2/50, 2/50, 3/50, 40/50 (p&lt;0,01)</p> <p>Métaplasie épithélium épiglotte : 1/50, 22/50 (p&lt;0,01), 39/50 (p&lt;0,01), 48/50 (p&lt;0,01)</p>

**Tableau 14 : Incidence des lésions non néoplasiques du nez et du larynx des rats exposés à du sulfate de cobalt heptahydraté.**

## Souris

### ➤ Survie et poids corporel

La survie des souris mâles et femelles exposés est similaire à celle des témoins. Le poids corporel moyen des souris mâles exposées à 1,14 mg/m<sup>3</sup> est plus faible que celui des souris témoins, à partir de la 96<sup>ème</sup> semaine d'étude jusqu'à la fin.

Quant aux souris femelles, leur poids corporel moyen est plus élevé à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine, quel que soit le groupe de dose.

### ➤ Poumon

Chez tous les groupes exposés mâles ou femelles, l'incidence des vacuolisations cytoplasmiques au niveau de l'épithélium bronchique est augmentée par rapport au groupe témoin.

L'incidence des infiltrations lymphocytaires diffuses chez les mâles exposés est augmentée à 3 mg/m<sup>3</sup>. A cette même concentration, des infiltrations focales des macrophages sont observées uniquement chez les femelles. L'incidence des néoplasmes alvéolaires et bronchiques (adénomes et/ou carcinomes) est augmentée chez les mâles et les femelles exposés à 1,14 mg/m<sup>3</sup>. L'incidence combinée des néoplasmes alvéolaires et bronchiques chez les femelles exposées à 0,38 mg/m<sup>3</sup> est également augmentée.

Contrairement au rat, les lésions observées sur les poumons des souris exposées sont similaires à celles observées spontanément. Cependant, elles ont des signatures moléculaires différentes (Tableau 15).

Espèce souche et	expositions en mg/m <sup>3</sup> de Co	Incidences
Souris B6C3F1 Mâles	0 – 0,11-0,38-1,14	<u>Vacuolisation cytoplasmique bronchique</u> : 2/50, 18/50 (p<0,01), 34/50 (p<0,01), 38/50 (p<0,01)
Souris B6C3F1 Femelles	0 – 0,11-0,38-1,14	<u>Vacuolisation cytoplasmique bronchique</u> : 0/50, 6/50 (p<0,01), 31/50 (p<0,01), 43/50 (p<0,01)

**Tableau 15 : Incidence des lésions néoplasique et non néoplasiques du poumon des souris exposées à du sulfate de cobalt heptahydraté.**

➤ Nez

L'incidence des atrophies de l'épithélium olfactif des mâles et des femelles exposés à 0,38 et 1,14 mg/m<sup>3</sup>, ainsi que des hyperplasies des cellules constituant cet épithélium à 1,14 mg/m<sup>3</sup> est augmentée par rapport au groupe témoin. Ces lésions sont moins sévères que celles observées chez le rat (tableau 15).

➤ Larynx

L'incidence des métaplasies de l'épithélium pavimenteux de l'épiglotte est augmentée chez tous les groupes exposés, mâles et femelles par rapport au groupe contrôle. Ces lésions sont limitées à la base de l'épiglotte et ne sont pas sévères chez la souris (tableau 16).

Espèce souche et	expositions en mg/m <sup>3</sup> de Co	Incidences
Souris B6C3F1 Mâles	0 – 0,11-0,38-1,14	<u>Atrophie de l'épithélium olfactif</u> : 0/50, 0/50, 29/50 (p<0,01), 48/50 (p<0,01) <u>Hyperplasie de l'épithélium olfactif</u> : 0/50, 0/50, 0/50, 10/50 (p<0,01) <u>Métaplasie épithélium larynx</u> : 0/50, 37/50(p<0,01), 48/50 (p<0,01), 44/50 (p<0,01)
Souris B6C3F1 Femelles	0 – 0,3 - 1 – 3	<u>Atrophie de l'épithélium olfactif</u> : 0/50, 2/50, 12/50 (p<0,01), 46/50 (p<0,01) <u>Hyperplasie de l'épithélium olfactif</u> : 0/50, 0/50, 0/50, 30/50 (p<0,01) <u>Métaplasie épithélium larynx</u> : 0/50, 45/50(p<0,01), 40/50 (p<0,01), 50/50 (p<0,01)

**Tableau 16 : Incidence des lésions non néoplasiques du nez et du larynx des souris exposées à du sulfate de cobalt heptahydraté.**

➤ Glande thyroïde

Une augmentation de l'incidence des hyperplasies est notée chez tous les mâles exposés par rapport au groupe témoin. Cependant, la fréquence d'apparition de ces hyperplasies ne croit pas avec l'augmentation des doses. A noter que ces hyperplasies peuvent être également observées chez les souris mâles et femelles non exposées à la substance.

➤ Foie

Les plus fortes incidences des inflammations chroniques, des hyperplasies des cellules ovales sont notées chez tous les mâles exposés. Ces lésions ont été retrouvées chez quelques femelles, et ne sont pas aussi sévères que celles observées chez les mâles. Ces apparaissent généralement ensemble au niveau de la région portale.

Aussi, l'incidence des hémangiosarcomes est augmentée chez les mâles exposés à 0,38 mg/m<sup>3</sup>. Ceux-ci sont semblables du point de vue morphologique à ceux qui apparaissent spontanément chez la souris

En conclusion L'étude NTP (1998) a exposé des groupes les rats et les souris des deux sexes à 0, 0,11, 0,38, ou 1,14 mg cobalt/m<sup>3</sup> (sulfate de cobalt) pendant 2 ans. Une augmentation de l'incidence des néoplasies alvéolaires / bronchiolaires a été notée après exposition des rats mâles à 1,14 mg cobalt/m<sup>3</sup> et chez les rats femelles exposées à 0,38 mg cobalt/m<sup>3</sup>. L'analyse statistique a révélé que les tumeurs se produisent de manière significative chez les deux sexes des rats ; de même, chez les souris des deux sexes exposés à 1,14 mg cobalt/m<sup>3</sup>. L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau 17.

Le CIRC analyse ces données en expliquant que chez la souris, toutes les lésions alvéolaires/bronchiolaires prolifératives observées dans les poumons étaient typiques de celles survenant spontanément et que de plus le cobalt n'a pas provoqué une incidence accrue de tumeurs dans d'autres tissus (CIRC, 2006)

En revanche chez le rat, l'exposition au sulfate de cobalt heptahydraté provoque une augmentation de l'incidence de néoplasmes alvéolaires/bronchiolaire bénins et malins et des phéochromocytomes bénins et malins chez les rats femelles. Aucun autre cancer n'est survenu dans d'autres tissus.

Le CIRC dans son document informe que l'interprétation des éléments de preuve disponibles concernant la cancérogénicité du cobalt chez les animaux de laboratoire est difficile parce que les rapports (en particulier celui du NTP sur le sulfate de cobalt heptahydraté) ont omis d'inclure suffisamment de détails pour une bonne analyse statistique des résultats ; cela concerne notamment le taux de survie des exposés par rapport aux groupes témoins (CIRC, 2006).

Par ailleurs, l'analyse fine des résultats de l'étude NTP aussi bien celle effectuée sur 10 animaux de chaque sexe pendant 13 semaines que celle faite sur 50 animaux de chaque sexe pendant 104 semaines montre une qualité de courbe dose réponse médiocre pour la majorité des effets constatés.

Enfin, le NTP dispose également d'une classification qualitative du potentiel cancérogène des substances qu'il étudie. Cette classification comprend deux catégories : celle des substances connues pour être un cancérogène humain, et celle des substances raisonnablement anticipées d'être un cancérogène humain. Le cobalt est classé dans la seconde catégorie du NTP

Espèces/durée	Effet	NOAEL	LOAEL	Cobalt	Référence
Rats/104sem	Resp : fibrose pulm + métaplasies des tissus Cancer : (néoplasme, phéochromocytomes Alvéolaire/branchiol		0,11  1,14 0,38 (F)	sulfate	NTP 1998
Souris/104 se	Resp : métaplasie larynx Cancer : adénomes carc		0,11  1,14 (M) 0,38 (F)	Sulfate	NTP 1998
Hamster (vie entière 5j.s 7h/j)	Resp : emphysème Perte de poids	7,9	7,9	Oxyde	Wehner et al 1977

**Tableau 17 : Résumé des principaux résultats d'études de la cancérogénicité des composés de cobalt chez les animaux**

#### 5.2.3.4 Immunotoxicité

Dans les tests cutanés chez l'animal, il n'y avait pas de réactions allergiques chez les groupes exposés au cobalt. Des études en biochimie sanguine montrent une augmentation significative des  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -globulines, une augmentation nette de protéines totales et l'inversion du rapport albumine /globuline comparaison avec le groupe témoin. Ces changements peuvent se lire comme des indicateurs précoces d'effet sur les cellules pulmonaires (Kerfoot et *al.*, 1975).

#### 5.2.3.5 Etudes diverses

Chez les rats exposés pendant quatre mois à du cobalt métallique sous forme de poussières (dose non fourni), la pression artérielle a été réduite de 20-25%, à compter du troisième mois de l'expérience. Les résultats ont également montré des changements dans le système nerveux central et une hyperémie sévère a été détectée par microscopie dans le sang interalvéolaire, dans les tubules rénaux, et dans tous les organes internes, avec une dilatation des veines et des capillaires. Les parois des vaisseaux sanguins de petite et moyenne tailles étaient enflées et remplies de plasma et montraient une hyperplasie endothélique. Le foie a été sévèrement congestionné avec dilatation des veines lobulaire et des capillaires (Kaplun, 1967).

Moyer et *al.*, 2002 ont rapporté des artérites au niveau du cœur et du rein chez des souris mâles B6C3F1 exposées par inhalation à des particules de sulfate de cobalt heptahydraté (diamètre médian : 1,5-1,8  $\mu\text{m}$ ) à des concentrations de 3000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pendant 2 ans.

Le tableau 18 résume ces études diverses.

Concentration en mgCo/m <sup>3</sup> /composé de Co	Exposition/durée	Espèces	Effets	Ref
0,4/chlorure	6h/j ; 5j/s ; 4-6 s	Lapins (males)	Hyperplasies alvéolaires	Johansson et al 1984
0,4 ou 2/chlorure	6h/j ; 5j/s ; 14-16 s	Lapins (males)	↑ nbre macrophages ↑act lysozomes et métab oxydatif	Johansson et al 1986
8/oxyde (Coll)	7h/j ; 5j/s ; de 2m au décès naturel (22 m)	Hamsters	Pneumonie interstitiel, fibrose	Wehner et al 1977
11/sulfate	6h/j ; 5j/s ; 14-16 s (13s)	Souris	↓ poids des testicules ↑Sperme anormal ↑Cycle oestral	Bucher et al 1990
11/sulfate	6h/j ; 5j/s ; 14-16 s (13s)	Rats	Fibrose septale péribronchiolaie Inflammation poumon	Bucher et al 1990
0,63/sulfate	24 mois	Souris	Artérites cardiaque et rénale	Moyer et al 1990
0,4	6h/j ; 5j/s ; 14-16 s (13s)	Rat	Hystiocytose infiltration	Bucher et al 1990
0,1/metal	6h/j ; 5j/s ; 14-16 s (3 mois)	Cygnes miniatures	Changement dans ECG	Kerfoot et al 1975
0,1/sulfate	6h/j ; 5j/s ; 14-16 s (104 s)	Rats	Inflammation alvéolaire et fibrose interstitielle	Bucher et al 1990, NTP 1998

**Tableau 18 : Autres études de toxicité chronique/subchronique de composés de cobalt**

#### 5.2.4 Mutagénicité

Le Co (II) interagit avec les protéines et les acides nucléiques (Jacobson et Turner, 1980) et les cofacteurs de l'ADN polymérase au cours de réplication de l'ADN. Selon Eichhorn et Shin (1968),

bien que Co (II) puissent se lier à l'ADN, il ne cause pas de dommages ou très peu in vitro. Toutefois, Moorhouse et al. (1985) ont suggéré que Co (II) puisse jouer un rôle de catalyseur pour la formation de radicaux libres dans des conditions physiologiques. Yamamoto et al. (1989) a constaté que Co (II) induit un important clivage de l'ADN en présence du peroxyde d'hydrogène, même sans traitement alcalin.

Globalement, il est constaté que le cobalt sous forme insoluble affiche de faibles propriétés mutagènes. (Léonard 1990)

Zeiger et al., 1992 ont rapporté les résultats d'une étude de mutagénicité avec le sulfate de cobalt heptahydraté dans laquelle il montre une réponse faiblement positive chez *Salmonella typhimurium* en l'absence d'activation métabolique. L'auteur n'a remarqué aucune induction de mutation chez les souches TA98 ou TA1535, avec ou sans activation métabolique.

### 5.3 Cohérence « animal-homme »

Le cobalt provoque des effets sanitaires affectant de nombreux organes chez l'animal. Cependant, pour l'exposition par inhalation, les effets respiratoires sont observés quel que soit le composé de cobalt utilisé, ce qui est similaire avec les observations chez l'homme rapportées par les études épidémiologiques.

Chez l'homme comme chez l'animal, les voies de transfert d'oxyde de cobalt dans les poumons sont identiques : absorption dans le sang après dissolution ou transfert mécanique au tractus gastro-intestinal par l'action mucociliaire des voies respiratoires ou déglutition.

La distribution tissulaire du cobalt dans l'organisme est identique quelle que soit l'espèce considérée, avec une augmentation marquée dans les poumons après exposition par inhalation et une accumulation importante dans le foie après dissolution.

En revanche, la rétention de l'oxyde de cobalt dans les voies respiratoires varie considérablement selon l'espèce, les composés insolubles de cobalt sont par exemple bien plus persistante chez l'homme, que chez le rat. L'élimination du cobalt après exposition par inhalation est affectée non seulement par le temps d'exposition et la taille des particules mais également par l'espèce considérée. On note le gradient d'élimination selon les espèces (du plus élevé au plus bas) suivant rat> souris> hamster>> cochon d'inde> babouin> homme> chien.

## 6 Construction des VLEP

### 6.1 Choix de l'effet critique

La cancérogénicité de cobalt n'a été étudiée que de façon limitée chez l'homme, des tumeurs lymphatiques et hématopoïétiques ont été constatées chez les personnes ayant des prothèses de hanche en alliages contenant du cobalt. Basé sur cette information, le CIRC a indiqué qu'il existe des preuves insuffisantes de cancérogénicité des composés de cobalt pour les êtres humains et l'évaluation globale effectuée en 2006 a été basée sur les preuves disponibles à partir d'études expérimentales. La conclusion du CIRC est que le cobalt et ses composés sont probablement cancérogène (Groupe 2B).

Cependant dans son document, le CIRC note que dans l'étude NTP où des rats ont été exposés à du sulfate de cobalt heptahydraté par inhalation, bien qu'un large spectre de manifestations inflammatoires et prolifératives ainsi que des lésions pulmonaires aient été observées, beaucoup des tumeurs cellulaires sont morphologiquement semblables à celles se produisant spontanément. La différence essentielle entre souris et rat réside dans le caractère majoritairement fibreux, squameux des atteintes alvéolaire / bronchiolaire chez ce dernier.

Le CES indique que les preuves de cancérogénicité du cobalt et composés sont limitées, que les relations dose/réponse pour cet effet sont incertaines et décide d'établir une VLEP-8h pragmatique sur un autre effet que le cancer.

Cependant et en accord avec les connaissances actuelles, le CES indique que le cancer est un effet stochastique pour lequel une relation dose-réponse linéaire est admise ; il est donc possible qu'un tel effet puisse se produire à des doses inférieures à celles donnant lieu à des effets non cancérogènes. La VLEP proposée n'aura donc pas pour objectif d'éviter d'éventuels effets cancérogènes mais plutôt de servir d'outil pour limiter les expositions.

Les effets néfastes observés suite à l'inhalation du cobalt qu'il soit sous forme soluble ou insoluble sont nombreux et incluent une sensibilisation, des atteintes respiratoires, cardiovasculaires, hématologiques, etc.

L'ensemble des informations disponibles pour les expositions par inhalation et par voie cutanée a été considéré. Plusieurs des effets constatés sont soupçonnés d'être d'origine immunitaire avec une compréhension limitée de la base relation dose-réponse

Lors des expositions par inhalation au cobalt et ses composés, les effets sur les voies respiratoires apparaissent à des doses moindres que d'autres effets tels que la toxicité du myocarde et comme le montre les études épidémiologiques examinées, les premiers symptômes constatés chez les travailleurs exposés aux composés de cobalt sont de nature respiratoire.

Le CES VLEP décide donc de retenir l'atteinte du système respiratoire comme effet critique pour construire la VLEP-8h du cobalt et composés

### 6.2 Choix de l'étude clé

Dans les cohortes de travailleurs exposés professionnellement au cobalt qui ont été suivies, le risque d'atteinte du système respiratoire semble augmenter avec le niveau et/ou la durée de l'exposition. L'absence de mesures précises limite la fiabilité de toutes ces études. De plus, du fait du petit nombre de sujets exposés, la puissance statistique est insuffisante pour démontrer l'existence d'une association significative avec un effet respiratoire. Enfin, la majorité des études recensées sont transversales avec de nombreux facteurs de confusion potentiels notamment les



biais dans la mesure de l'association entre exposition et l'atteinte respiratoire du fait de l'existence d'autres facteurs de risque (âge, sexe, tabac...) et la difficulté d'établir une relation causale.

Pour toutes ces raisons, le CES a décidé de prendre en compte une étude expérimentale pour construire la VLEP.

L'étude NTP sur les rats pendant deux ans a été jugée la plus pertinente pour les raisons suivantes :

- C'est une étude sur deux ans c'est-à-dire vie entière pour le rat avec un scénario d'exposition proche de celui des travailleurs : 6h/j, 5j/s
- Une pré étude sur 13 semaines a permis le choix d'une gamme d'exposition équilibrée : 0 – 0,11-0,38-1,14 de mg Co/m<sup>3</sup>
- L'exposition est bien contrôlée, elle est effectuée par inhalation avec du cobalt sous forme d'aérosols
- Une relation dose réponse peut être retrouvée pour certains effets respiratoires et une construction de Benchmark dose pourra être effectuée pour chacun de ces effets

### 6.3 Identification de la dose repère (POD : Point of Departure)

Partant des études NTP, plusieurs BMD ont été construites sur la base d'une atteinte respiratoire : protéinose, Infiltration lymphocytaire du poumon, Inflammation pulmonaire subaigüe, etc. (Cf annexe 1). Les données concernaient principalement le rat et sont issues d'études aussi bien chroniques que subchroniques.

L'analyse des résultats a permis au CES de choisir les données issues de l'étude chronique sur deux ans et de retenir la protéinose observée chez le rat mâle comme effet critique. Celle-ci est définie comme une « *atteinte pulmonaire caractérisée par l'accumulation d'une substance lipoprotéinique dans les espaces aériens distaux. Les principaux symptômes comprennent des difficultés respiratoires et une toux et des râles crépitants à l'inspiration (Inserm, 2004)* ». Ces signes cliniques sont proches de ceux retrouvés chez le travailleur exposé au cobalt.

Le modèle « one stage » est celui qui corrèle le mieux aux résultats expérimentaux. Il permet d'identifier une BMD par inhalation chez le rat de 0,083 mg de Co/m<sup>3</sup> et une BMDL à 10% de 0,07 mg de Co/m<sup>3</sup>

### 6.4 Construction de la VLEP-8h- Application des facteurs de sécurité

Partant d'un point de départ sous forme de BMDL à 10% de 0,07mg/m<sup>3</sup> il est proposé d'appliquer les facteurs de sécurité suivants :

Un facteur d'extrapolation inter-espèces lié à la transposition des données chez le rat à l'homme de : 10.

En effet pour rappel, la VLEP proposée concerne tous les composés de cobalt quelle que soit leur solubilité. Des études décrites dans le chapitre 4.5 montrent un gradient d'élimination espèce-dépendant des composés insolubles ; il est constaté que le rat élimine de ses poumons le cobalt beaucoup plus rapidement que l'Homme, ce qui signifie une sensibilité accrue de l'espèce humaine et justifie pleinement ce facteur de sécurité.

Un facteur de sécurité lié à la variabilité inter individuelle. Ce facteur prend en compte la faible variabilité inter individuelle des animaux de laboratoire. Dans le cas d'une valeur élaborée pour des travailleurs, la population est considérée comme étant déjà relativement homogène (population adulte « saine »), de ce fait un FS de 3 est proposé

$$\text{VLEP-8h} = 0,07/10 \times 3 \approx 2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

## 6.5 Construction de la VLCT-15 min

Les effets à court terme des composés du cobalt sont connus et concernent principalement l'irritation des yeux et des muqueuses et l'apparition de dermatite.

Cependant aucune relation dose-réponse n'a pu être identifiée pour la construction de la VLCT.

De ce fait le CES VLEP, conformément à la méthodologie qu'il a adoptée, recommande de ne pas exposer les travailleurs pendant 15 min au-delà d'une valeur 5x VLEP8h soit  $12,5 \mu\text{gCo}/\text{m}^3$

## 6.6 Attribution de la mention peau

L'exposition cutanée aux composés de cobalt peut se produire dans diverses industries. Le cobalt est un des allergènes de contact majeurs, et 4% des patients atteints de dermatite ont un patch-test au  $\text{CoCl}_2$  positif (Kanerva et al, 2000). Une allergie uniquement au Co, sans qu'elle soit également simultanée au nickel et aux chromates a été vue principalement chez les personnes travaillant dans l'industrie du verre et de la céramique

Selon Palmén 2005 (document princeps non disponible) Wahlberg a révélé un taux d'absorption de Cobalt de  $38 \text{ nmol}\cdot\text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$  ( $2,2 \text{ mg Co}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) après l'application in vitro d'une solution de chlorure de cobalt 0,085 M pendant 4h sur une peau d' abdomen humain (matériel d'autopsie, lavées avec du savon et de l'eau et congelés avant utilisation) (Wahlberg, 1965). En appliquant les critères ECETOC (ECETOC 1998) pour la notation la peau, la dose absorbée est de 4,48 mg de Co. C'est 120 fois la quantité absorbée pendant 8 h d'exposition à la VLEP proposée.

A partir de ces éléments, on peut conclure que l'exposition cutanée aux composés solubles de cobalt peut entraîner une absorption systémique significative et accorder la mention « peau » à ce type de composés.

## 7 Conclusion

VLEP-8h pragmatique = 2,5 µg/m<sup>3</sup>

VLCT-15min / (recommandation de ne pas dépasser 5x la VLEP-8h soit 12,5 µg/m<sup>3</sup>)

Mention peau : oui pour les composés solubles

## 8 References

- ACGIH. 2000. Cobalt: 2000 TLVs and BEIs: Threshold limit values for chemical substances and physical agents biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- Alomar A, Conde-Salazar L, Romaguera C. 1985. Occupational dermatosis from cutting oils. *Contact Dermatitis* 12:129-138.
- Andre S, Metivier H, Masse R. 1989. An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles- part III: Lung clearance of inhaled cobalt oxide particles in baboons. *J Aerosol Sci* 20(2):205-217.
- Apostoli, P., S. Porru, and L. Alessio. 1994. Urinary cobalt excretion in short time occupational exposure to cobalt powders. *Sci. Total Environ.* 150(1-3):129-132.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2004 Toxicological Profiles for cobalt. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=373&tid=64>.
- Bailey MR, Kreyling WG, Andre S, et al. 1989. An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles- Part 1: Objectives and summary of results. *J Aerosol Sci* 20(2):169-188.
- Barborik M, Dusek J. 1972. Cardiomyopathy accompanying industrial cobalt exposure. *Br Heart J* 34:113-116.
- Barnaby CF, Smith T, Thompson BD. 1968. Dosimetry of the radioisotopes of cobalt. *Phys Med Biol* 13(3):421-433.
- Barnes JE, Kanapilly GM, Newton GJ. 1976. Cobalt-60 oxide aerosols: Methods of production and short-term retention and distribution kinetics in the beagle dog. *Health Phys* 30:391-398.
- Bedello PG, Goitre M, Alovise V, et al. 1984. Contact dermatitis caused by cobalt naphthenate. *Contact Dermatitis* 11:247-264.
- Beleznyay E, Osvay M. 1994. Long-term clearance of accidentally inhaled <sup>60</sup>Co aerosols in humans. *Health Phys* 66:392-399.
- Brakhnova, I.T. 1975. Toxic effect of refractory compounds and measures for preventing occupational diseases among workers in powder metallurgy plants. In: *Studies in Soviet Science Environmental Hazards of Metals Toxicity of Powdered Metals and Metal Compounds*. Consultants Bureau, New York, NY, pp. 115-159 and 231-249 (cited by NTP 2002).
- Brune, D., A. Kjaerheim, G. Paulsen, and H. Beltesbrekke. 1980. Pulmonary deposition following inhalation of chromium-cobalt grinding dust in rats and distribution in other tissues. *Scand. J. Dent. Res.* 88:543-551. Cited by IARC (1991).
- Bucher JR, Elwell MR, Thomson MB, et al. 1990. Inhalation toxicity studies of cobalt sulfate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 15:357-372.
- Cal-ARB (California Air Resources Board). 1997. Cobalt compounds. Toxic air contaminant identification list summaries—ARB/SSD/SES, September 1997, pp. 278-282. Internet address: <http://www.arb.ca.gov/toxics/tac/factshts/cobalt/pdf>.
- Castiglioni G, Carosso A, Manzoni S, et al. 1992. Results of routine patch testing of 834 patients in Turin. *Contact Dermatitis* 27:182-185.
- chromium-cobalt grinding dust in rats and distribution in other tissues. *Scand J Dent Res* 88:543-551.
- Collecchi P, Esposito M, Brera S, et al. 1986. The distribution of arsenic and cobalt in patients with laryngeal carcinoma. *J Appl Toxicol* 6(4):287-289.
- Collier CG, Hodgson A, Gray SA, et al. 1991. The lung clearance kinetics of <sup>57</sup>Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. *J Aerosol Sci* 22(4):537-549.

- Costa, D.L., J.R. Lehmann, R.S. Kutzman, and R.T. Drew. 1990 abstr. Lung function, structure, and composition in rats subchronically exposed to dusts of tungsten carbide (WC) and cobalt (Co), alone and in combination. *Am. Rev. Respir. Dis.* 141(4 Part 2):A423.
- De Boeck M, Lardau S, Buchet JP, et al. Absence of significant genotoxicity in lymphocytes and urine from workers exposed to moderate levels of cobalt-containing dust: a cross sectional study. *Environ Mol Mutagen* 2000;36:151–60.
- Delahant, A.B. 1955. An experimental study of the effects of rare metals on animal lungs. *AMA Arch. Ind. Health* 12:116-120.
- Demedts, M., B. Gheysens, J. Nagels, E. Verbeken, J. Lauweryns, A. van den Eeckhout, D. Lahaye, and A. Gyselen. 1984. Cobalt lung in diamond polishers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130(1):130-135.
- Domingo JL. 1989. Cobalt in the environment and its toxicological implications. *Rev Environ Contam Toxicol* 108:105-132.
- Donaldson JD. 1986. Cobalt and cobalt compounds. In: Gerhartz W, Yamamoto YS, Campbell FT, et al., eds. *Ullman's Encyclopedia of industrial chemistry*. New York, NY: VCH, 281-313. (cité par ATSDR 2004)
- Dorsit, G., R. Girard, H. Rousset, J. Brune, T. Wiesendanger, F. Tolot, J. Bourret, and P. Galy. 1970. Pulmonary fibrosis in 3 workers in the same factory exposed to cobalt and tungstencarbide dust. *Pulmonary disorders in the hard metal industry. Apropos of an occupational survey.* *Sem. Hop. Paris* 46(51):3363-3376. Cited by NTP (2002).
- Dupas D. Allergie respiratoire professionnelle au cobalt. Documents pour le médecin du travail (DMT), Fiche allergologie-pneumologie professionnelle, INRs 2010
- Ehrlich A, Kucenic M, Belsito DV. 2001. Role of body piercing in the induction of metal allergies. *Am J Contact Dermatitis* 12(3):151-155.
- Elinder CG. 1984. Health hazards from exposure to cobalt, with special reference to carcinogenic, mutagenic and teratogenic effects. *Toxicol Environ Chem* 7:251-256.
- Feng MR, Rossi DT, Strenkoski C, et al. 1998. Disposition kinetics of cobalt mesoporphyrin in mouse, rat, monkey and dog. *Xenobiotica* 28(4):413-426.
- Fischer T, Rystedt I. 1983. Cobalt allergy in hard metal workers. *Contact Dermatitis* 9:115-121.
- Forbes RM, Cooper AR, Mitchell HH. 1954. On the occurrence of beryllium, boron, cobalt, and mercury in human tissues. *J Biol Chem* 209:857-865.
- Foster PP, Pearman I, Ramsden D. 1989. An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles- part II: Lung clearance of inhaled cobalt oxide in man. *J Aerosol Sci* 20(2):189-204.
- Frederick, W.G., and Bradley, W.R. 1946. Report of Eighth Annual Meeting of the American Industrial Hygiene Association, Chicago. Cited by Harding (1950).
- Gennart J, Lauwerys R. 1990. Ventilatory function of workers exposed to cobalt and diamond containing dust. *Int Arch Occup Environ Health* 62:333-336.
- Gennart, J.Ph. C. Baleux, Ch. Verellen-Dumoulin, J.P. Buchet, R. De Meyer, and R. Lauwerys. 1993. Increased sister chromatid exchanges and tumor markers in workers exposed to elemental chromium-, cobalt- and nickel-containing dusts. *Mutat. Res.* 299(1):55-61.
- Georgiadi, G.A., and L.A. El'kind. 1978. Morphological changes in the respiratory tract mucosa under the influence of a metallic cobalt aerosol in a chronic experiment. *Zh. Ushn. Nos. Gorl. Bolezn.* 3:41-45. Cited by Herndon et al. (1981).
- Georgiadi, G.A., and N.G. Ivanov. 1984. Effect of cobalt aerosols on the respiratory tract of experimental animals (Russ.). *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 1:50-51. [Translated by Bonnie L. Carson.]
- Gerhardsson L, Wester PO, Nordberg GF, et al. 1984. Chromium, cobalt and lanthanum in lung, liver and kidney tissue from deceased workers. *Sci Total Environ* 37:233-246.
- Gilman JPW, Ruckerbauer GM. 1962. Metal carcinogenesis: I. Observations on the carcinogenicity of a refinery dust, cobalt oxide, and colloidal thorium dioxide. *Cancer Res* 22:152-157.

- Goossens A, Bedert R, Zimerson E. 2001. Allergic contact dermatitis caused by nickel and cobalt in green plastic shoes. *Contact Dermatitis* 45(3):172.
- Harding, H.E. 1950. Notes on the toxicology of cobalt metal. *Br. J. Ind. Med.* 7:76-78.
- Heath, J.C. 1956. The production of malignant tumours by cobalt in the rat. *Br. J. Cancer* 10:668-673. Cited by Jensen and Tüchsen (1990) and IARC (1991).
- Heath, J.C., and M.R. Daniel. 1962. The production of malignant tumours by cobalt in the rat: Intrathoracic tumours. *Br. J. Cancer* 16:473-478. Cited by Jensen and Tüchsen (1990) and IARC (1991).
- Hewitt PJ. 1988. Accumulation of metals in the tissues of occupationally exposed workers. *Environ Geochem Health* 10(3-4):113-116.
- Hildebrand HF, Veron C, Martin P. 1989. Nickel, chromium, cobalt dental alloys and allergic reactions: an overview. *Biomaterials* 10:545-548.
- Hillerdal G, Hartung M. 1983. Short communication on cobalt in tissues from hard metal workers. *Int Arch Occup Environ Health* 53:89-90.
- Horowitz SF, Fischbein A, Matza D, et al. 1988. Evaluation of right and left ventricle function in hard metal workers. *Brit J Ind Med* 45:742-746.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). 2006. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. Vol 86. 353 p <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol86/volume86.pdf> et Monographie du CIRC. Cobalt et ses composés. Vol. 52 (1991) : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol52/volume52.pdf>
- Inaba J, Suzuki-Yasumoto M. 1979. A kinetic study of radionuclide absorption through damaged and undamaged skin of the guinea pig. *Health Phys* 37(4):592-595.
- Institute of Medicine. 2000. Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington DC: National Academy Press, 306- 356. <http://www.nap.edu/books/0309065542/html/index.html>. June 25, 2000.
- Ishihara N, Koizumi M, Yoshida A. 1987. Metal concentrations in human pancreatic juice. *Arch Env Health* 42(6):356-360.
- Jacobson KB, Turner JE. The interaction of cadmium and certain other metal ions with proteins and nucleic acids. *Toxicology*. 1980;16(1):1-37. Review.
- Jansen HML, Knollema S, van der Duin LV, et al. 1996. Pharmacokinetics and dosimetry of cobalt-55 and cobalt-57. *J Nucl Med* 37(12):2082-2086.
- Jarvis JQ, Hammond E, Meier R, et al. 1992. Cobalt cardiomyopathy: A report of two cases from mineral assay laboratories and a review of the literature. *J Occup Med* 34(6):620-626.
- Jasmin, G., and J.L. Riopelle. 1976. Renal carcinomas and erythrocytosis in rats following intrarenal injection of nickel subsulfide. *Lab. Invest.* 35:71-78. Cited by IARC (1991).
- Jensen AA, Tuchsens F. 1990. Cobalt exposure and cancer risk. *Crit Rev Toxicol* 20:427-437.
- Johansson A, Curstedt T, Camner P. 1991. Lung lesions after combined inhalation of cobalt and nickel. *Environ Res* 54:24-38.
- Johansson A, Curstedt T, Rasool O, et al. 1992. Rabbit lung after combined exposure to soluble cobalt and trivalent chromium. *Environ Res* 58:80-96.
- Johansson A, Curstedt T, Robertson B, et al. 1984. Lung morphology and phospholipids after experimental inhalation of soluble cadmium, copper, and cobalt. *Environ Res* 34:295-309.
- Johansson A, Robertson B, Camner P. 1987. Nodular accumulation of type II cells and inflammatory lesions caused by inhalation of low cobalt concentrations. *Environ Res* 43:227-243.
- Jordan C, Whitman RD, Harbut M, et al. 1990. Memory deficits in workers suffering from hard metal disease. *Toxicol Lett* 54:241-243.
- Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. 1998. Bank clerk's occupational allergic nickel and cobalt contact dermatitis from coins. *Contact Dermatitis* 38:217-218.



- Kanerva L, Jolanki R, Estlander T, Alanko K, Savela A. Incidence rates of occupational allergic contact dermatitis caused by metals. *Am J Contact Dermat* 2000;11:155-160.
- Kaplun, Z.S. 1957. Toxicity of industrial cobalt dust and its compounds. *Tsvetn. Met.* 30(9):42-48.
- Kerfoot, E.J. 1973. Chronic animal inhalation toxicity to cobalt. Contract No. HSM 09-71-19. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, 37 pp.
- Kerfoot, E.J., W.G. Fredrick, and E. Domeier. 1975. Cobalt metal inhalation studies on miniature swine. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 36:17-25.
- Kiec-Swierczynska M, Krecisz B. 2002. Allergic contact dermatitis in dentists and dental nurses. *Exog Dermatol* 1(1):27-31.
- Klaassen CD, Amdur MO, Doull J. 1986. *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons.* 3rd ed. New York, NY: Macmillon Publishing Company.
- Kochetkova, T.A. 1960. On the question of the effect of cobalt powders. *Gig. Truda Prof. Zabol.* 4:34-38. Cited by Lison and Lauwerys (1995).
- Kreyling W, Ferron G, Haider B, et al. 1985. Total and regional lung retention of monodisperse cobalt compound aerosols after a single inhalation. *Z Erkr Atmungsorgane* 164:60-66.
- Kreyling WG, Ferron GA, Haider B. 1984. The dependency of the lung retention on cobalt aerosol parameters. *J Aerosol Sci* 15(3):229-232.
- Kreyling WG, Ferron GA, Haider B. 1986. Metabolic fate of inhaled Co aerosols in beagle dogs. *Health Phys* 51(6):773-795.
- Kyono, H., Y. Kusaka, K. Homma, H. Kubota, and Y. Endo-Ichikawa. 1992. Reversible lung lesions in rats due to short-term exposure to ultrafine cobalt particles. *Ind. Health* 30(34):103-118.
- Lauwerys R.R, Haufroid V, Huet P, et al., 2007. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles.* Paris. Masson. 2007.
- Lauwerys, R., and D. Lison. 1994. Health risks associated with cobalt exposure—An overview. *Sci. Total Environ.* 150(1-3):1-6
- Léonard, A., and R. Lauwerys. 1990. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of cobalt metal and cobalt compounds. *Mutat. Res.* 239(1):17-27.
- Lison D, De Boeck M, Verougstraete V, Kirsch-Volders M Update on the genotoxicity and carcinogenicity of cobalt compounds *Occup Environ Med* 2001;58:619–625
- Lison, D. 1996. Human toxicity of cobalt-containing dust and experimental studies on the mechanism of interstitial lung disease (hard metal disease). *Crit. Rev. Toxicol.* 26(6):585-616.
- Lison, D., and R. Lauwerys. 1991. Biological responses of isolated macrophages to cobalt metal and tungsten carbide-cobalt powders. *Pharmacol. Toxicol.* 69(4):282-285.
- Manciet JR, Barrade A, Janssen F, Morel P. Contact allergy with immediate and delayed photoaggravation to chromate and cobalt. *Contact Dermatitis.* 1995 Oct;33(4):282-4. No abstract available.
- Marcussen PV. 1963. Cobalt dermatitis. Clinical picture. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 43:231-234.
- Meecham, H.M., and P. Humphrey. 1991. Industrial exposure to cobalt causing optic atrophy and nerve deafness. A case report. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 54:374-375. Cited by Lauwerys and Lison (1994).
- Minamoto K, Nagano M, Inaoka T, et al. 2002. Occupational dermatoses among fibreglass-reinforced plastics factory workers. *Contact Dermatitis* 46:339-347.
- Mosconi G, Bacis M, Vitali MT, et al. 1994b. Cobalt excretion in urine: Results of a study on workers producing diamond grinding tools and on a control group. *Sci Total Environ* 150:133-139.
- Moulin, J.J., P. Wild, J.M. Mur, M. Fournier-Betz, and M Mercier-Gallay. 1993. A mortality study of cobalt production workers: An extension of the follow-up. *Am. J. Ind. Med.* 23(2):281-288.

- Moyer CF, Kodavanti UP, Haseman JK, Costa DL, Nyska A. Systemic vascular disease in male B6C3F1 mice exposed to particulate matter by inhalation: studies conducted by the National Toxicology Program. *Toxicol Pathol.* 2002 Jul-Aug;30(4):427-34.
- Mur, J.M., J.J. Moulin, M.P. Charruyer-Seinerra, and J. Lafitte. 1987. A cohort mortality study among cobalt and sodium workers in an electrochemical plant. *Am. J. Ind. Med.* 11(1):75-81.
- Muramatsu Y, Parr RM. 1988. Concentrations of some trace elements in hair, liver and kidney from autopsy subjects - relationship between hair and internal organs. *Sci Total Environ* 76:29-40.
- Nemery B, Casier P, Roosels D, et al. 1992. Survey of cobalt exposure and respiratory health in diamond polishers. *Am Rev Respir Dis* 145:610-616.
- Newton D, Rundo J. 1971. The long term retention of inhaled cobalt-60. *Health Phys* 21:(3)377-384.
- Nielsen NH, Kristiansen J, Borg L, Christensen JM, Poulsen LK, Menné T. Repeated exposures to cobalt or chromate on the hands of patients with hand eczema and contact allergy to that metal. *Contact Dermatitis.* 2000 Oct;43(4):212-5.
- NIOSH. 2001. REL (TWA), cobalt metal, dust, and fume. National Institute for Occupational Safety and Health. <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0146.html> February 23, 2001.
- NTP : Cobalt Dust [7440-48-4] Review of Toxicological Literature: February 2002
- NTP. 1991. NTP report on the toxicity studies of cobalt sulfate heptahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Institutes of Health, National Toxicology Program. NIH Publication No. 91-3124.
- NTP. 1998. NTP report on the toxicity studies of cobalt sulfate heptahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Institutes of Health National Toxicology Program. NIH Publication No. 471.
- OSHA. 2001e. General industry, cobalt metal, dust, and fume. Occupational Safety and Health Administration. [http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH\\_229100.html](http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_229100.html) June 7, 2001.
- Palmén N, 2005. Cobalt and Cobalt Compounds. Criteria Document for Swedish Occupational Standards. National Institut for Working Life. 60 p.
- Palmes ED, Nelson N, Laskin S, et al. 1959. Inhalation toxicity of cobalt hydrocarbonyl. *Am Ind Hyg Assoc J* 20:453-468.
- Patrick G, Batchelor AL, Stirling C. 1989. An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles- part VI: Lung clearance of inhaled cobalt oxide particles in SPF Fischer rats. *J Aerosol Sci* 20(2):249-255
- Pellet, F., A. Perdrix, M. Vincent, and J.-M. Mallion. 1984. Biological levels of urinary cobalt (Fr.). *Arch. Mal. Prof.* 45:81-85. Cited by IARC (1991).
- Popov, L.M. 1976/1977. Study of some indexes of hemopoietic functions during the hygienic evaluation of the effect of a metallic cobalt aerosol on experimental animals (Russ.). *Aktual'n. Vopr. Gig. Okruzhayushchei Sredy*, 138-142 (1976); *Chem. Abstr.* 87:063698a (1977).
- Popov, L.N., and N.A. Markina. 1977. Cobalt accumulation in experimental animals during inhalation (Russ.). *Gigienicheskie Aspekty Okhrany Zdorov'ya Naseleniya*, 20-21.
- Potolicchio, I., G. Mosconi, A. Forni, B. Nemery, P. Seghizzi, and R. Sorrentino. 1997.
- Prescott E, Netterstrom B, Faber J, et al. 1992. Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters. *Scand J Work Environ Health* 18:101-104.
- Pryce DW, King CM. 1990. Orofacial granulomatosis associated with delayed hypersensitivity to cobalt. *Clin Exp Dermatol* 15:384-386.
- Reinl, F., F. Schnellbacher, and G. Rahm. 1979. *Lungenfibrosen und entzündliche Lungenerkrankungen nach Einwirkung von Kobaltkontaktmasse* (Ger.). *Zietblatt Arbeitsmedizin* 12:318-325. Cited by Lison and Lauwerys (1995).
- Romaguera C, Vilaplana J. 1998. Contact dermatitis in children: 6 years experience (1992-1997). *Contact Dermatitis* 39:227-280.



- Rosenberg DW. 1993. Pharmacokinetics of cobalt chloride and cobalt-protoporphyrin. *Drug Metab Dispos* 21(5):846-849.
- Roto P. Asthma, symptoms of chronic bronchitis and ventilatory capacity among cobalt and zinc production workers. *Scand J Work Environ Health* 1980;6:1-49.
- RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances). 2000. Cobalt. RTECS No. GF8750000. Produced by the National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH).
- Schepers, G.W.H. 1955b. The biological action of tungsten carbide and cobalt. *AMA Arch. Ind. Health* 12:124-126.
- Shabaan, A.A., Marks, V., Lancaster, M.C., and Dufeu, G.N. (1977). Fibrosarcomas induced by cobalt chloride (CoCl<sub>2</sub>) in rats. *Lab. Anim.* 11, 43-46.
- Steinhoff D, Mohr U. 1991. On the question of a carcinogenic action of cobalt-containing compounds. *Exp Pathol* 41:169-174.
- Stokinger, H.E., and W.D. Wagner. 1958. Early metabolic changes following cobalt exposure. *Arch. Ind. Health* 17:273-279.
- Stoner GD, Shimkin MB, Troxell MC, Thompson TL, Terry LS. Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res.* 1976 May;36(5):1744-7.
- Sundaram, P., K. Agrawal, J.V. Mandke, and J.M. Joshi. 2001. Giant cell pneumonitis induced by cobalt. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* 43(1):47-49.  
Susceptibility to hard metal lung disease is strongly associated with the presence of glutamate 69 in HLA-DPβ chain. *Eur. J. Immunol.* 27(10):2741-2743.
- Swennen B, Buchet J-P, Stanescu D, et al. 1993. Epidemiological survey of workers exposed to cobalt oxides, cobalt salts, and cobalt metal. *Br J Ind Med* 50:835-842.
- Swiontkowski MF, Agel J, Schwappach J, et al. 2001. Cutaneous metal sensitivity in patients with orthopaedic injuries. *J Orthop Trauma* 15 (2):86-89.
- Talakin IuN, Ivanova LA, Kostetskaia NI, Gridneva NV, Savchanko MV, Drevniak NS. [The health status of workers engaged in the production of cobalt salts]. *Vrach Delo.* 1990 Dec;(12):90-3. Russian.
- Talakin IuN, Kurilova VG, Savchenko MV, Ivanova LA, Kostetskaia NI [Status of immunological reactivity in workers engaged in the production of thiourea, ammonium rhodanate and cobalt and manganese salts]. *Gig Tr Prof Zabol.* 1990;(11):18-20. Russian.
- Talbot RJ, Morgan A. 1989. An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles- part VIII: Lung clearance of inhaled cobalt oxide particles in mice. *J Aerosol Sci* 20(2):261-265.
- Teraoka H. 1981. Distribution of 24 elements in the internal organs of normal males and the metallic workers in Japan. *Arch Env Health* 36(4):155-165
- Thomas RG, Furchner JE, London JE, et al. 1976. Comparative metabolism of radionuclides in mammals-x. Retention of tracer-level cobalt in the mouse, rat, monkey, and dog. *Health Phys* 31:323-333.
- Valer M, Somogyi Z, Racz I. 1967. Studies concerning the sensitizing effect of cobalt. *Dermatologica* 134:36-50.
- Van Goethem F, Lison D, Kirsch-Volders M. 1997. Comparative evaluation of the in vitro micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis assay for the detection of DNA damaging agents: Genotoxic effects of cobalt powder, tungsten carbide and cobalt-tungsten carbide. *Mutat Res* 392:31-43.
- Verhamme, E.N. 1973. Contribution to the evaluation of the toxicity of cobalt. *Cobalt* 1973:29- 32.
- Verougstraete V, Mallants A, Buchet JP, et al., 2004. Lung function changes in workers exposed to cobalt compounds: a 13-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 170:162-6.

- Vouk VB. 1986. General chemistry of metals. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. Handbook on the toxicology of metals. 2nd ed. New York, NY: Elsevier Science Publishers, 33-34.
- Wahlberg J. Percutaneous absorption of sodium chromate (51Cr), cobaltous (58Co), and mercuric (203Hg) chlorides through excised human and guinea pig skin. *Acta Derm Venereol* 1965;45:415-426.
- Weaver, J.C., V.M. Kolainsek, and P.D. Richards. 1956. Cobalt tumor of thyroid gland. *Calif. Med.* 85:110-112. Cited by Léonard and Lauwerys (1990).
- Wehner AP, Craig DK. 1972. Toxicology of inhaled NiO and CoO in Syrian golden hamsters. *Am Ind Hyg Assoc J* 33:146-155.
- Wehner, A.P., R.H. Busch., and R.J. Olson, et al. [Other authors not named.] 1977. Chronic inhalation of cobalt oxide and cigarette smoke by hamsters. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 38:338- 346. Cited by ATSDR (2001).
- Yamagata N, Murata S, Torii T. 1962. The cobalt content of human body. *J Radiat Res* 5:4-8.
- Yukawa M, Suzuki-Yasumoto M, Amano K, et al. 1980. Distribution of trace elements in the human body determined by neutron activation analysis. *Arch Env Health* 35:36-44.
- Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 1992;19 Suppl 21:2-141.

## **PARTIE B – RAPPORT D'ÉVALUATION DES MÉTHODES DE MESURE DES NIVEAUX D'EXPOSITION SUR LES LIEUX DE TRAVAIL**

# 1. Informations générales

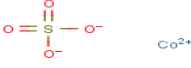
Tous les composés du cobalt concernés par ce rapport ne sont pas décrits de manière exhaustive. Les tableaux ci-dessous sont donnés à titre d'exemple pour illustrer la diversité des composés inorganiques du cobalt.

## 1.1 Identification des substances

Nom	Cobalt
N° CAS	7440-48-4
N° EINECS	231-158-0
Synonymes français	Cobalt
Nom et synonymes anglais	Aquacat ; C.I. 77320 ; CI 77320 ; Cobalt-59 ; super cobalt
Formule brute	Co
Formule développée	Co

Nom	Dichlorure de cobalt
N° CAS	7646-79-9
N° EINECS	231-589-4
Synonymes français	Chlorure de cobalt, chlorure cobalteux
Nom et synonymes anglais	Cobaltous chloride ; Cobalt chloride (CoCl <sub>2</sub> ) ; Cobalt muriate ; Dichlorocobalt , cobaltous dichloride ; cobalt(II) chloride ; cobalt (2+) chloride
Formule brute	CoCl <sub>2</sub>
Formule développée	[Cl <sup>+</sup> ] <sub>2</sub> [Co <sup>2+</sup> ]

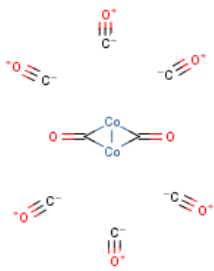
Nom	Sulfate de cobalt
N° CAS	10124-43-3
N° EINECS	233-334-2
Synonymes français	sulfate cobalteux
Nom et synonymes anglais	Cobalt sulfate ; Cobaltous sulfate

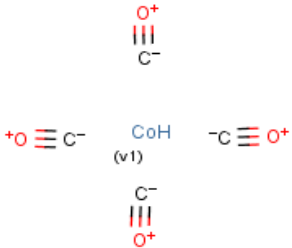
	Cobalt (2+) sulfate ; Cobalt Brown ; Cobalt monosulfate ; Cobalt sulfate (1:1) ; Cobalt(II) sulfate ; Cobalt(II) sulfate (1:1) ;
Formule brute	CoSO <sub>4</sub>
Formule développée	

Nom	Oxyde de cobalt
N° CAS	1307-96-6
N° EINECS	215-154-6
Synonymes français	Oxyde cobalteux
Nom et synonymes anglais	Cobaltous oxide, Cobalt oxide (CoO), CI Pigment Black 13 ; Cobalt Black ; Cobalt monooxide ; Cobalt(2+) oxide ; Cobalt(II) oxide ; Monocobalt oxide ; Zaffre
Formule brute	CoO
Formule développée	<b>Co == O</b>

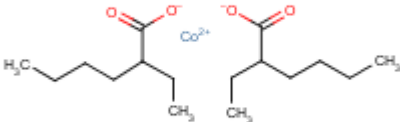
Nom	Sulfure de cobalt
N° CAS	1317-42-6
N° EINECS	215-273-3
Synonymes français	sulfure cobalteux
Nom et synonymes anglais	Cobalt monosulfide ; Cobaltous sulfide  Cobalt sulfide (amorphous) ; Cobalt(2+) sulfide ; Cobalt(II) sulfide ; Cobaltous sulfide ; Sycoporite
Formule brute	CoS
Formule développée	<b>Co == S</b>


Nom	Cobalt carbonyle
N° CAS	10210-68-1
N° EINECS	233-514-0
Synonymes français	

Nom et synonymes anglais	Cobalt carbonyl ; Dicobalt octacarbonyl  Cobalt carbonyl ; Cobalt tetracarbonyl dimer ; Cobalt, di-mu-carbonylhexacarbonyldi- ; Di-mu-carbonylhexacarbonyldicobalt ; Dicobalt carbonyl ; Dicobalt octacarbonyl ; Octacarbonyldicobalt
Formule brute	$\text{Co}_2(\text{CO})_8$
Formule développée	


<b>Nom</b>	<b>Cobalt hydrocarbonyle</b>
N° CAS	16842-03-8
N° EINECS	NR
Synonymes français	
Nom et synonymes anglais	Cobalt hydrocarbonyl
Formule brute	$\text{C}_4\text{-H-Co-O}_4$
Formule développée	


<b>Nom</b>	<b>Octoate de cobalt</b>
N° CAS	136-52-7
N° EINECS	205-250-6
Synonymes français	Bis(2-éthylhexanoate) de cobalt, Cobalt bis(2-éthylhexanoate),
Nom et synonymes anglais	2-Ethylhexanoic acid cobalt salt, Cobalt bis(2-éthylhexanoate)  2-Ethylhexanoic acid cobalt(2+) salt ; Cobalt 2-éthylhexoate ; Cobalt octoate ; Cobalt(II) 2-éthylhexanoate ; Cobaltous 2-éthylhexanoate ; Cobaltous octoate ;

	Hexanoic acid, 2-ethyl-, cobalt(2+) salt
Formule brute	$C_8H_{16}O_2 \cdot \frac{1}{2} Co$
Formule développée	

<b>Nom</b>	<b>Carbonate de cobalt</b>
N° CAS	513-79-1
N° EINECS	208-169-4
Synonymes français	
Nom et synonymes anglais	cobalt carbonate
Formule brute	$CH_2O_3 \cdot Co$
Formule développée	

<b>Nom</b>	<b>Di acétate de cobalt</b>
N° CAS	71-48-7
N° EINECS	200-755-8
Synonymes français	
Nom et synonymes anglais	cobalt di(acétate)
Formule brute	$(C_2H_4O_2)_2 Co$

Formule développée	
--------------------	--

<b>Nom</b>	Nitrate de cobalt
N° CAS	10141-05-6
N° EINECS	233-402-1
Synonymes français	
Nom et synonymes anglais	cobalt dinitrate)
Formule brute	Co <sub>2</sub> HNO <sub>3</sub>
Formule développée	



## 1.2 Propriétés physico-chimiques

	<b>Cobalt</b>
Forme physique	Métal gris, hexagonal ou cubique
Poids moléculaire	58,93 g/mol
Point d'ébullition	2924 °C
Pont de fusion	1495 °C
Pression de vapeur	1 PA à 1517 °C
Densité	8,92
Solubilité	Soluble dans les acides dilués

	<b>Dichlorure de cobalt</b>
Forme physique	Cristaux bleu pale. Forme dihydratée : cristaux bleu-violet. Forme hexahydratée : cristaux roses à grenat
Poids moléculaire	129,84 g/mol
Point d'ébullition	1049 °C ; 110 °C (CoCl <sub>2</sub> , 6 H <sub>2</sub> O)
Pont de fusion	735°C ; 86°C (CoCl <sub>2</sub> , 6 H <sub>2</sub> O)
Densité	3,36 à 25°C ; 2,477 à 25°C (CoCl <sub>2</sub> , 6 H <sub>2</sub> O)
Solubilité	529 g/l d'eau à 20°C

	<b>Sulfate de cobalt</b>
Forme physique	cristal orthorhombique rouge
Poids moléculaire	154,99 g/mol
Point d'ébullition	420°C (CoSO <sub>4</sub> , 7 H <sub>2</sub> O) perd 7 H <sub>2</sub> O
Pont de fusion	735 °C ; 96,8°C (CoSO <sub>4</sub> , 7 H <sub>2</sub> O)
Densité	3,71 entre 25 et 4°C ; 1,95 (CoSO <sub>4</sub> , 7 H <sub>2</sub> O)
Solubilité	38,3 g/100 ml d'eau à 25°C ; 84 g/100 ml d'eau à 100°C ; 1,04 mg/100ml de méthanol à 18°C

	<b>Oxyde de cobalt</b>
Forme physique	poudre ou cristal. Coloration allant du vert olive au rouge selon la taille des particules . Généralement commercialisé sous forme gris foncé.
Poids moléculaire	74,93 g/mol

Pont de fusion	735 °C
Densité	entre 5,7 et 6,7 selon les préparations
Solubilité	Insoluble dans l'eau et dans l'alcool. Soluble dans les acides et les bases

	<b>Sulfure de cobalt</b>
Forme physique	poudre amorphe noire
Poids moléculaire	91,00 g/mol
Solubilité	0,00038 g/100 ml d'eau à 18°C

	<b>Cobalt carbonyle</b>
Forme physique	solide cristallisé orange à marron foncé
Poids moléculaire	341 g/mol
Solubilité	Insoluble dans l'eau. Très peu soluble dans l'alcool. Soluble dans le disulfure de carbone et l'éther.

	<b>Cobalt hydrocarbonyle</b>
Forme physique	gaz avec une odeur nauséabonde (qui se décompose rapidement dans l'air à température ambiante en cobalt carbonyle et hydrogène)
Poids moléculaire	172,0 g/mol
Densité	5,93 (densité dans l'air)
Solubilité	0,05 g/100 d'eau à 68°F

	<b>Octoate de cobalt</b>
Forme physique	Liquide bleu
Poids moléculaire	173,68 g/mol
Point d'ébullition	Se décompose à 120°C
Densité	1,013 à 25°C
Solubilité	28,8 mg/l à 20°C

	<b>Carbonate de cobalt</b>
Forme physique	Poudre rouge
Poids moléculaire	118.94 g/mol

Solubilité	Insoluble dans l'eau, soluble dans l'acide
------------	--

	<b>Di acétate de cobalt</b>
Forme physique	Cristaux rose brillant
Poids moléculaire	177.03 g/mol
Densité	1.705
Solubilité	Soluble dans l'eau

	<b>Nitrate de cobalt</b>
Forme physique	Cristaux rouges
Poids moléculaire	182.97 g/mol
Densité	2.49
Solubilité	Soluble dans l'eau

## 2. VLEP existantes

### 2.1 VLEP européennes

#### 2.1.1 France

Paramètre	Cobalt et composés inorganiques du cobalt	Cobalt carbonyle	Cobalt hydrocarbonyle
Source/Date		INRS, 2009	INRS,2009
VME – 8h	mg/m <sup>3</sup>	0,1 mg/m <sup>3</sup>	0,1 mg/m <sup>3</sup>
Mention peau	peut causer une sensibilisation par contact cutané (R43)		

#### 2.1.2 Angleterre

Paramètre	Cobalt et composés du cobalt
Source/Date	HSE, 2007
TWA	0.1 mg/m <sup>3</sup>
Mention peau	

### 2.2 VLEP américaines

#### 2.2.1 Québec

Paramètre	Cobalt (poussières de métaux et vapeur)
Source/Date	<a href="http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/documents/lr/txtspc/S-2.1R19.01_FR_00001726.pdf">http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/documents/lr/txtspc/S-2.1R19.01_FR_00001726.pdf</a> (juin 2009)
Co et composés inorganiques (en Co)	VEMP 0,02 mg/m <sup>3</sup>
Hydrocarbonate de cobalt (en Co)	VEMP 0.1 mg/m <sup>3</sup>
Tétracarbonate de cobalt (en Co)	VEMP 0.1 mg/m <sup>3</sup>

Mention peau	irritant pour la peau
--------------	-----------------------

### 2.2.2 OSHA

Paramètre	Cobalt (poussières de métaux et vapeur)	
Source/Date	OSHA Table Z1 consultée en juin 2009	
PEL	mg/m <sup>3</sup>	0,1 mg/m <sup>3</sup>

### 2.2.3 ACGIH

Paramètre	Cobalt élémentaire et composés inorganiques du cobalt	Cobalt carbonyle	Cobalt hydrocarbonyle
Source/Date	HSBD, 2009	HSBD, 2009	HSBD, 2009
TLV – 8h TWA	mg/m <sup>3</sup> 0,02 mg/m <sup>3</sup> ppm	0,1 mg/m <sup>3</sup>	0,1 mg/m <sup>3</sup>
TLV – STEL	mg/m <sup>3</sup> ppm		
TLV – C	mg/m <sup>3</sup> ppm		
Mention peau	Non	Non	Non

### 2.2.4 NIOSH

Paramètre	Cobalt (poussières de métaux et vapeur)	Cobalt carbonyle	Cobalt hydrocarbonyle
Source/Date	HSBD, 2009	HSBD, 2009	HSBD, 2009
REL – 10h TWA	mg/m <sup>3</sup> 0,05 mg/m <sup>3</sup> ppm	0,1 mg/m <sup>3</sup>	0,1 mg/m <sup>3</sup>
REL – ST	mg/m <sup>3</sup> ppm		
Mention peau	dermatose	irritant cutané	Non

A noter que le cobalt carbonyle et le cobalt hydrocarbonyle sont utilisés comme catalyseurs de réactions chimiques. Le cobalt carbonyle est un solide peu stable alors que le cobalt hydrocarbonyle est un gaz très instable dans l'air

### 3. Présentation et discussion des méthodes de mesure des composés inorganiques du cobalt dans l'air des lieux de travail

Cinq méthodes pour le prélèvement et l'analyse de poussières de cobalt sont disponibles :

- Prélèvement à l'aide d'une pompe en échantillonneur de poussière inhalable ou alvéolaire, analyse par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) à flamme,
- Prélèvement à l'aide d'une pompe en échantillonneur de poussière inhalable ou alvéolaire, analyse par spectrophotométrie d'absorption atomique (SAA-ET) avec atomisation électrothermique (four graphite)
- Prélèvement à l'aide d'une pompe en échantillonneur de poussière inhalable ou alvéolaire, analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP/DCP)
- Prélèvement à l'aide d'une pompe en échantillonneur de poussière inhalable ou alvéolaire, analyse par spectrométrie de fluorescence des rayons-X
- Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-MS

Ces méthodes sont classées en deux catégories en fonction de leur conformité aux exigences de performance de l'EN 482 :2006, et de leur niveau de validation :

- Catégorie 1 : méthodes reconnues et validées (l'ensemble ou la majorité des critères est satisfait)
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans la méthode, ou pas suffisamment explicités).

#### 3.1 Présentation des méthodes et des protocoles qui leur sont associés

Les tableaux ci-dessous présentent chaque méthode ainsi que les protocoles de mesures similaires mettant en œuvre ces méthodes.

N°	Méthodes	Protocoles similaires
1	Prélèvement à l'aide d'une pompe échantillonneur de poussière inhalable, analyse par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) à flamme <b>N.B.</b> Les méthodes BIA, HSE et MTA/MA-025/A92 utilisent un échantillonneur de la fraction inhalable . Les autres méthodes la cassette fermée 37 mm .	INRS, Fiche 003, 7 avril 2008 1) AFNOR, NF 43-275, 2002 2) BIA 6690, 1990 3) HSE, MDHS30/2 4) NIOSH 7027, 15-08-1994 5) OSHA, ID-121, 02-2002 (révisé) 6) IRSST, Méthode 2-3, 1995 7) MTA/MA-025/A92 8)
2	Prélèvement à l'aide d'une pompe échantillonneur de	INRS, Fiche 003, 7 avril 2008 <sup>1)</sup>

	poussière inhalable ou cassette fermée , analyse par spectrophotométrie d'absorption atomique (SAA-ET) avec atomisation électrothermique (four graphite)	BIA 6690, 1990 3)
3	Prélèvement à l'aide d'une pompe échantillonneur de poussière inhalable ou cassette fermée, analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP/DCP)	INRS, Fiche 003, 7 avril 2008 1) ISO 1502, 2000-2004 9) OSHA, ID213, 1994 et ID125G, 2002 10) NIOSH 7300, 7301 et 7303, 2003 11)
4	Prélèvement à l'aide d'une pompe échantillonneur de poussière inhalable ou cassette fermée, analyse par spectrométrie de fluorescence au rayon-X	HSE, MDHS-91, 1998 12)
5	Prélèvement à l'aide d'une pompe échantillonneur de poussière inhalable, analyse par spectrométrie ICP/MS	Norme ASTM 13) et projet norme ISO 14)

La distinction des groupes de méthode a été effectuée sur la base de la technique d'analyse (spectrométrie absorption atomique flamme, spectrométrie absorption atomique four, spectrométrie émission plasma ICP, spectrométrie de fluorescence X, spectrométrie d'émission plasma avec détection spectrométrie de masse).

Les méthodes 1 à 3 utilisent pour la plupart un prélèvement sur cassette fermée ouverture 4mm, bien que certains protocoles font appel à d'autres systèmes de prélèvement fonction du pays. On peut cependant considérer que pour la cassette fermée le prélèvement est conforme à la fraction inhalable<sup>1</sup> si on prend en compte les dépôts sur les parois (exemple de la méthode MétroPol n°3) et lorsque l'on se trouve dans le cas d'aérosols relativement fins (écart à la fraction conventionnelle inhalable à partir d'un diamètre aérodynamique d'environ 20 µm) . Des natures de filtre différentes sont utilisées (fibres de quartz pour MétroPol, esters de cellulose pour NIOSH, OSHA, HSE...) ainsi que des processus de dissolution différents : HNO<sub>3</sub>/HF pour MétroPol, HNO<sub>3</sub>/HCl (NIOSH, OSHA, BIA...), HNO<sub>3</sub> à chaud (HSE). L'efficacité de la méthode de dissolution étant dépendante de la nature des composés de cobalt présents il est difficile de juger de la pertinence des réactifs proposées. L'utilisation d'acide fluorhydrique est cependant indispensable lorsque l'on est en présence de silicates et lorsque l'on veut assurer une dissolution totale du filtre en fibre de quartz ou de verre-cas de la méthode MétroPol. D'une façon générale en ce qui concerne les aérosols de composés métalliques analysés par ce type de méthode les critères de choix des réactifs de dissolution proposés et la suite à donner en cas de dissolution incomplète sont rarement explicités. Aucun réactif n'est universel et l'analyste aura à vérifier chaque fois que possible que le mélange utilisé est apte à dissoudre quantitativement les aérosols recherchés.

La méthode 4 est une méthode directe utilisant la spectrométrie de fluorescence X. La nature de l'échantillonneur n'est pas explicité (échantillonneur de la fraction inhalable ). Les avantages de cette méthode non destructive (pas de mise en solution ) sont malheureusement souvent compensés par des difficultés d'étalonnage, par comparaison avec l'étalonnage plus facile à partir de solutions étalons.

Les méthodes 5 utilisent la spectrométrie d'émission plasma détection spectrométrie de masse (ICP/MS) et ont été décrit plus récemment pour une application en hygiène du travail (contrôle du respect des VLEP) . Une norme ASTM a été publiée 13); une norme ISO est en projet 14).

<sup>1</sup> GESTIS voir par exemple le paragraphe "Rationale of rating" de la "method sheet" relative au nickel soluble : "<http://bgia-online.hvbg.de/AMCAW/substance/sheets/119-03-S-Nickel.pdf>"



### 3.2 Description des performances des méthodes

#### Méthodes 1

*Technique analyse : Spectrométrie Absorption atomique de flamme correction de fond lampe H2 ou D2*

Domaine validation : 0,03 à 0,26 mg/m<sup>3</sup> (270 L prélevé)

ncertitude élargie : environ 20% au niveau d'une VLEP de 0,01 mg/m<sup>3</sup>

Environ 40% au niveau d'une VLCT de 0,2 mg/m<sup>3</sup>

Limite de quantification : 0,8µg/ m<sup>3</sup> (HSE) à 2µg/ m<sup>3</sup> (OSHA) (conditions pour VLEP 8H)

0,01 mg/m<sup>3</sup> (HSE) 0,033 mg/m<sup>3</sup> (OSHA) pour conditions VLCT

#### Méthodes 2

*Technique analyse Spectrométrie Absorption atomique four / correction de fond effet Zeeman*

Mêmes conditions de prélèvement et de mise en solution que méthodes 1

Domaine validation : généralement 0,1 à 2 VLEP

Données précises de validation généralement non renseignées

#### Méthodes 3

*Spectrométrie d'émission optique ICP*

Domaine validation : 0.005 à 2 mg/m<sup>3</sup>

**LQ** : 0.0003-0.0017 mg/m<sup>3</sup>

Pas d'interférence

Apte pour VLCT

**LQ** : 0.3 µg (sur filtre)

VLCT : inapte ? situation limite (30L à 0.01mg/m<sup>3</sup> donne 0.3µg)

#### Méthodes 5

*Spectrométrie d'émission plasma ICP/MS*

**LQ** 0,3 à 6 ng/m<sup>3</sup> (pour un prélèvement 1 m<sup>3</sup>)

VLCT : oui

L'ensemble des performances des méthodes est décrit dans le tableau ci-dessous

méthode	Domaine validation	LQ mg/m3	Sélectivité spéciation⊗	VLCT ?
1 AA	0.1 - 2 VLEP 0.012- mg/m <sup>3</sup> 0.26	0.0008- 0.006	Pas interf Co soluble ou total	Oui sauf VLCT 0.01 mg/m <sup>3</sup>
2 AA E four	NR		Pas interf Co soluble ou total	oui
3 ICP	0.005-2 mg/m <sup>3</sup>	0.0003-0.0017	Pas interf Co soluble ou total	oui
4 XRF		0.3 µg (sur filtre)	Pas interférence Analyse en Co	Pas toujours (30L à 0.01mg/m <sup>3</sup> donne 0.3µg)
5 ICP/ MS		À priori très faible 0,3 à 6 ng/m3 (prélèvement 1 m <sup>3</sup> )	Pas interférence Analyse en Co	oui

⊗ problème Co carbonyle et hydrocarbonyle

Les méthodes décrites connaissent les limites générales inhérentes aux métaux. Elles sont liées au prélèvement (conformité à fraction inhalable...) et à la mise en solution plus qu'à la technique d'analyse.

Aucun problème spécifique lié au Cobalt n'a été identifié sauf s'il est nécessaire de distinguer le Cobalt carbonyle du Cobalt hydrocarbonyle, ou les sels de Co entre eux (spéciation)

Pour l'analyse en solution, la méthode d'absorption atomique (AA) four avec ICP est très satisfaisante. l'AA flamme est limitée en particulier pour la mesure de la VLCT.

La Fluorescence X est une méthode sans doute d'avenir pour une analyse de routine rapide, mais sa sensibilité peut être limitée (surtout pour la mesure de la VLCT).

ICP/MS fait l'objet de deux normes bien documentées (une publiée et une autre en préparation) et apparaît actuellement comme la méthode la plus sensible.

Les méthodes utilisant comme technique d'analyse la spectrométrie atomique, absorption atomique four (électrothermique), spectrométrie d'émission atomique ICP (OES) et ICP/MS conviennent et devraient être retenues en premier choix (catégorie 1). A noter que la technique absorption atomique flamme ainsi que la spectrométrie de fluorescence X conviennent également mais leur sensibilité peut être limitée.

Pour une VLEP Cobalt de l'ordre du  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , la méthode à recommander est la spectrométrie ICP/ MS.

Rappelons que ces méthodes ne permettent pas de différencier les différentes formes de Cobalt et que des techniques de fractionnement complémentaires (séparation Co soluble – non soluble etc.) devraient être étudiées en complément aux protocoles décrits ci-dessus si une spéciation partielle des différentes formes de Cobalt est nécessaire.

## 4. Bibliographie

- 1) INRS, Métaux – Métalloïdes, Fiche 003/V01, 7/04/2008, <http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm>
- 2) AFNOR, X 43-275. Juin 2002. Dosage d'éléments présents dans les particules d'aérosols par spectrométrie atomique. Paris-La-Défense, , 2002, 35 p.
- 3) BIA, Cobalt, 1990 [http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical\\_methods/index.html](http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html)
- 4) HSE, Cobalt and cobalt compounds in the air. MDHS 30/2, April 1996. <http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs30-2.pdf>
- 5) NIOSH, Cobalt and compounds as Co, Method 7027/Issue 2, 15/08/1994. <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdfs/7027.pdf>
- 6) US OSHA, Metal & Metalloid Particulates In Workplace Atmospheres (Atomic Absorption), Method Number ID121, revise 2002.
- 7) IRSST, Cobalt élémentaire et composés inorganiques, [http://www.irsst.qc.ca/fr/\\_RSST7440-48-4.html](http://www.irsst.qc.ca/fr/_RSST7440-48-4.html)
- 8) INHST, Determinacion de metales y sus compuestos ionicos en aire – Metodo de filtro de membrana/espectrofotometriaatomica. [http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MA/MA\\_025\\_A92.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MA/MA_025_A92.pdf)
- 9) ISO, Air des lieux de travail-Détermination des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air par spectrométrie d'émission atomique avec plasma à couplage inductif-Partie 1 : Échantillonnage (2000), Partie 2 : Préparation des échantillons (2001), Partie 3 : Analyse (2004). [http://www.iso.org/iso/fr/iso\\_catalogue/catalogue\\_tc/catalogue\\_detail.htm?csnumber=26259](http://www.iso.org/iso/fr/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=26259) , 27291 et 38497
- 10) US OSHA Tungsten and cobalt in workplace atmospheres (ICP analysis), 40 p. February 1994. <http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/inorganic/id213/id213.html>
- 11) NIOSH, Elements by ICP. Nitric/Perchloric Acid Ashing, Method 7300 (issue 3) 2003 ; Aqua Regia Ashing. Method 7301 (issue 1) 2003 ; Hot Block/HCl/HNO<sub>3</sub> Digestion, Method 7303, (issue 1) 2003 <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdfs/7300.pdf>
- 12) HSE, Metals and metalloids in workplace air by X-ray fluorescence spectrometry, MDHS 91, July 1998. <http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs91.pdf>
- 13) norme ASTM D7439-08 janvier 2007 determination of elements in airborne particulate matter by ICP/MS
- 14) norme ISO/DIS 30011 determination of metals and metalloids in airborne particulate matter by ICP/MS

---

# ANNEXES

---

## Annexes partie A : Evaluation des effets sanitaires

## Construction de la BMD

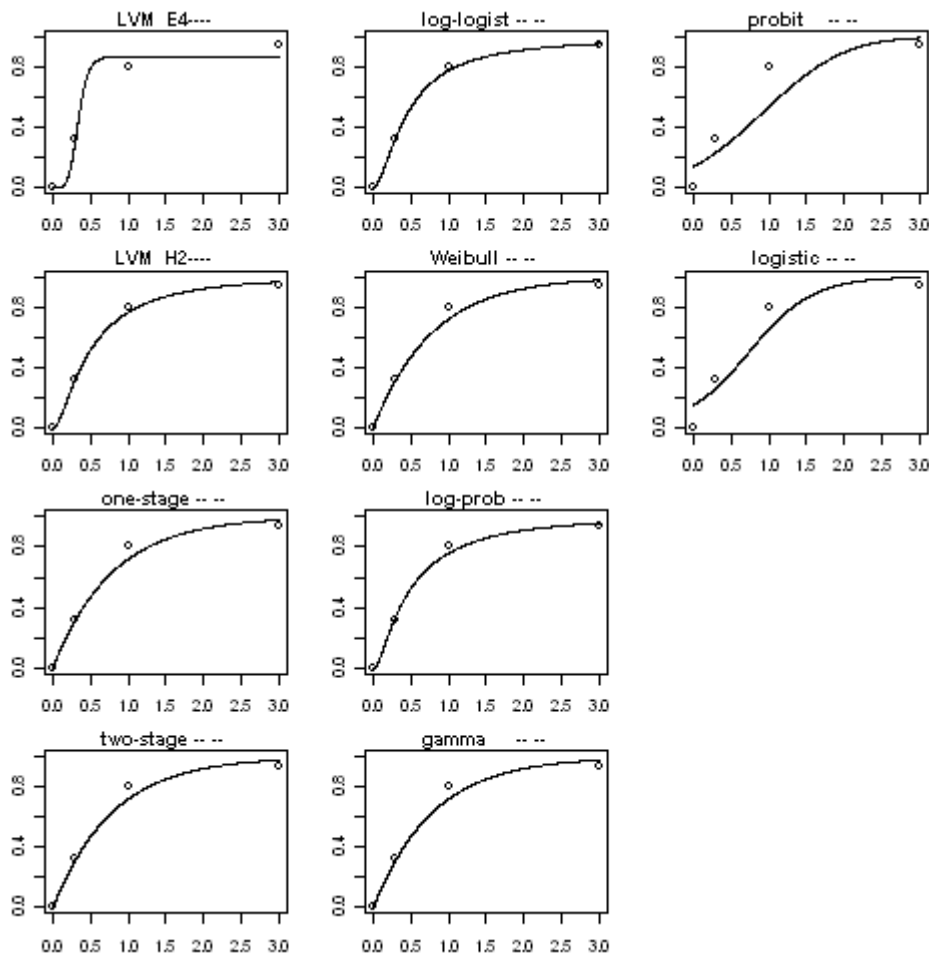
COBCHRONIQMAL , reponse :

model	npar	loglik	acc	BMD
null		2 -138.54	--	NA
full		4 -67.71	--	NA
one-stage		2 -69.71	yes	0.083
two-stage		3 -69.71	no	0.083
log-logist		3 -67.9	yes	0.118
Weibull		3 -69.71	no	0.083
log-prob		3 -68.16	yes	0.117
gamma		3 -69.71	no	0.083
probit		2 -87.49	no	0.28
logistic		2 -83.82	no	0.235
E4-		4 -69.98	no	0.219
H2-		3 -68.28	yes	0.126

BMR: 0.1

constraint: yes

P-value GoF: 0.05



COBCHRONIQFEM , reponse :

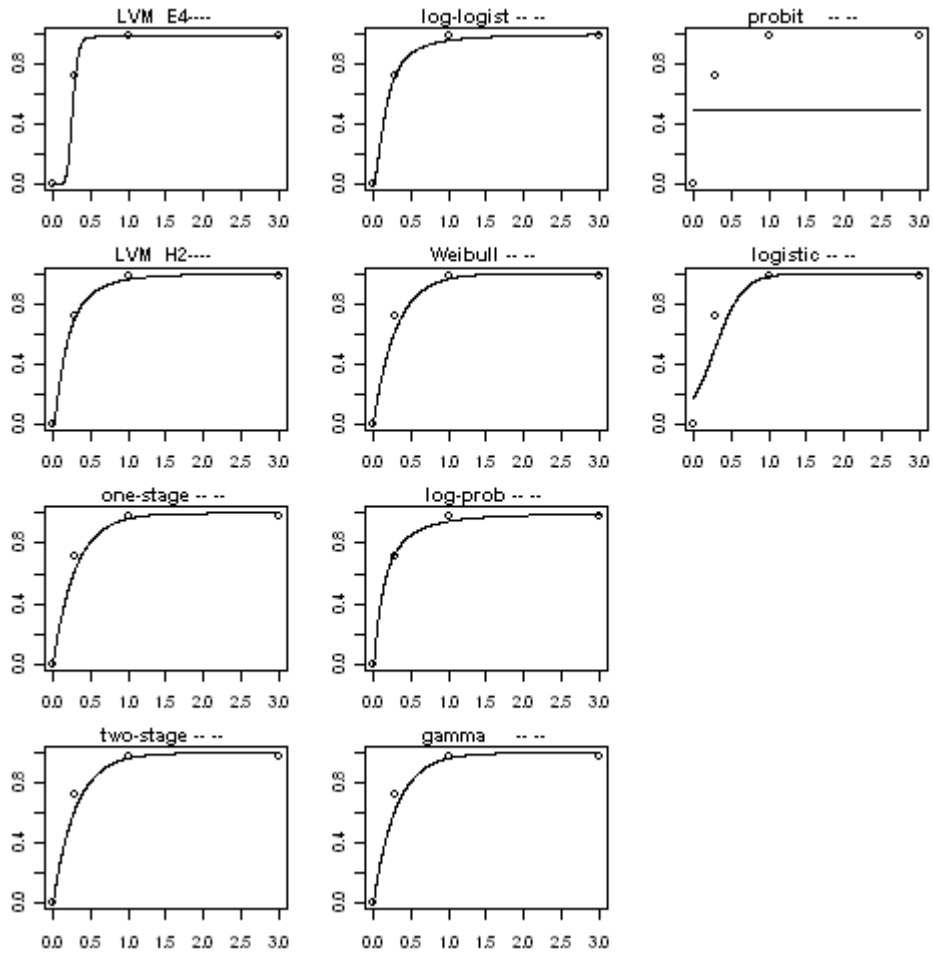
model	npar	loglik	acc	BMD	BMDL	BMDU
null	2	-126.84	--	NA	NA	NA
full	4	-39.45	--	NA	NA	NA
one-stage	2	-45.63	no	0.0318	NA	NA
two-stage	3	-45.63	no	0.0318	NA	NA
log-logist	3	-40.31	yes	0.0462	0.00868	0.0994
Weibull	3	-45.63	no	0.0318	NA	NA
log-prob	3	-40.7	yes	0.0269	0.00342	0.0688
gamma	3	-45.63	no	0.0318	NA	NA
probit	2	-138.61	no	0.191	NA	NA
logistic	2	-63.09	no	0.0899	NA	NA
E4-	4	-39.45	yes	0.19	0.085	0.204
H2-	3	-41.1	yes	0.0444	0.0276	0.0616

BMR: 0.1

constraint: yes

P-value GoF: 0.05





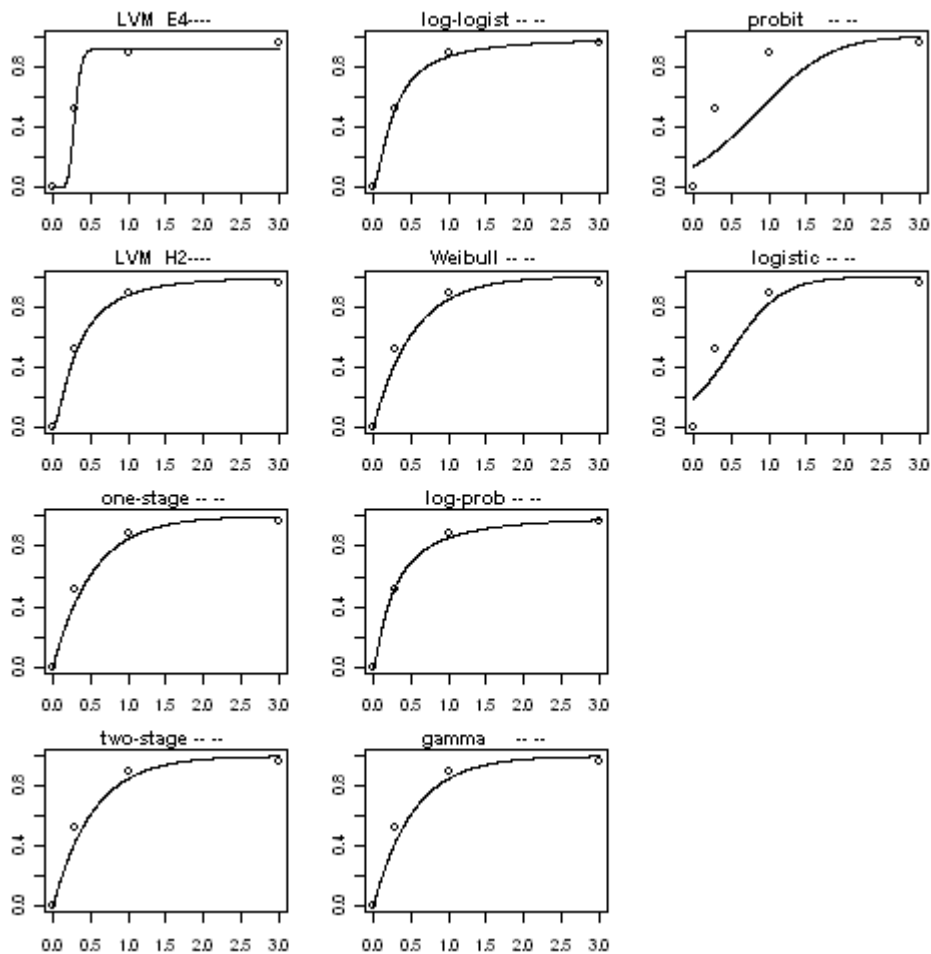
COBCHRONIQPOOL , reponse :

model	npar	loglik	acc	BMD	BMDL	BMDU
null	2	-270.37	--	NA	NA	NA
full	4	-120.68	--	NA	NA	NA
one-stage	2	-129.15	no	0.0558	NA	NA
two-stage	3	-129.15	no	0.0558	NA	NA
log-logist	3	-121.09	yes	0.0621	0.0315	0.0972
Weibull	3	-129.15	no	0.0558	NA	NA
log-prob	3	-121.59	yes	0.0536	0.0257	0.0871
gamma	3	-129.15	no	0.0558	NA	NA
probit	2	-183.64	no	0.256	NA	NA
logistic	2	-161.76	no	0.156	NA	NA
E4-	4	-122.51	yes	0.211	0.121	0.23
H2-	3	-122.96	no	0.0769	NA	NA

BMR: 0.1

constraint: yes

P-value GoF: 0.05



## Annexes partie B : Evaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail

## Annexe B1 - Références à consulter fournissant des informations sur les constantes physico-chimiques des substances et leurs domaines d'utilisation.

- European Union Risk Assessment Reports. Consultables sur le site <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals>).
- IUCLID Dataset - European Commission - European Chemicals Bureau, consultable sur le site Internet <http://ecb.jrc.it>.
- KIRK-OTTMER – Encyclopedia of Chemical Technology, New York, John Wiley and sons
- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 5<sup>e</sup> éd., 2005, New-York, John Wiley and sons
- Environmental Health Criteria. World Health Organization, Genève, disponible sur le site: <http://www.inchem.org/>
- International Chemical Safety Cards. IPCS. Disponibles sur le site : <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html>
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon. Disponibles sur le site : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos90.php>
- Index Merck (Index MERCK : The Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Thirteenth edition. Published by Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ. 2001),
- Toxnet, Databases on toxicology, hazardous chemicals, environmental health, and toxic releases. Disponibles sur le site : <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- Handbook of Chemistry and Physics, Editor David R. LIDE, (CRC). Une version électronique est disponible sur le site : <http://www.hbcnetbase.com/welcome.asp> (accès payant)
- Fiches toxicologiques INRS. Disponibles sur le site : <http://www.inrs.fr>
- J.L. Vignes, G André, F. Kapala. Données industrielles, économiques, géographiques sur les principaux produits chimiques, métaux et matériaux 7<sup>ème</sup> édition 1997 –2006. Voir mise à jour sur <http://www.sfc.fr/Donnees/acc.htm>



## Annexe B2 - Méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle : Principales sources à consulter

- France : INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)  
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm>
- Europe : Base de données Gestis : regroupement méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz) Allemagne  
[http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical\\_methods/index.html](http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html)
- Espagne : INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)  
[http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I\\_sustancias\\_en.htm](http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I_sustancias_en.htm)
- UK: HSE (Health and Safety Executive)  
<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>
- Canada : IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail )  
<http://www.irsst.qc.ca/fr/listersst.html#B>
- USA: NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)  
<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>
- USA: OSHA (Occupational Safety and Health Administration)  
<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>

### Normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle.

- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)  
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm> : liste des normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle (dans fiches « générales » : normalisation). La liste est mise à jour au moins une fois par an :
- AFNOR : Normes préparées ou examinées par la commission X43C « Air des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.afnor.fr>



## Annexe B3 - Principaux critères et exigences de la norme NF EN 482 :2006.

Critères	Exigences
Origine de la méthode	La méthode doit avoir été publiée dans une source acceptable (Cf. liste en annexe).
Description de la procédure de mesurage	La description doit comprendre toutes les informations nécessaires pour mener à bien la procédure et indique, en outre, l'incertitude élargie qui peut être atteinte, l'intervalle de mesure, la durée d'échantillonnage, les interférences et les informations relatives aux conditions environnementales ou autres qui peuvent avoir une influence sur les performances de la procédure de mesurage.
Conditions d'échantillonnage	<p>Les conditions d'échantillonnage doivent être précisées, notamment les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Description de l'échantillonneur</li> <li>• Débit de prélèvement</li> <li>• Volume d'air recommandé (ou durée de prélèvement)</li> <li>• Débit de diffusion</li> <li>• Conditions environnementales</li> </ul> <p><u>Exigences supplémentaires :</u></p> <p>Dans le cas d'un échantillonnage d'un aérosol, le dispositif d'échantillonnage doit être conforme aux exigences de la norme EN 13205 pour le type d'aérosol prélevé (inhalable ou alvéolaire)</p> <p>Des exigences supplémentaires spécifiées dans l'EN838, EN1076, EN1231, EN 1232, EN 12919, EN 13205, EN 13890 et EN 45544 doivent être satisfaites pour des types particuliers de procédures et de dispositifs de mesurage.</p>
Transport et stockage	<p>Une description précise des conditions de transport et de stockage (conditionnement, température, durée...) ainsi que des informations sur la stabilité des échantillons doivent être mentionnées dans le cas d'échantillons critiques.</p> <p>Dans les autres cas, un bref descriptif doit être mentionné. La durée de conservation des échantillons avant analyse doit être précisée.</p>
Préparation de l'échantillon	Les conditions de manipulation de l'échantillon doivent être décrites
Technique analytique	Les conditions analytiques doivent être précisées



Critères	Exigences	
Etendue minimale de mesurage	0.1 à 2 VL (8h) 0.5 à 2 VL (court terme)	
Incertitude élargie	0.5 à 2 VL $\leq$ 50 % (VL court terme)	0.1 à 0.5 VL $\leq$ 50 % (VL 8h) 0.5 à 2 VL $\leq$ 30 % (VL 8h)
Sélectivité	La procédure de mesurage doit spécifier les informations appropriées sur la nature et l'ampleur des interférences	

## Annexe 2 : Consultation publique

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'Anses du 18/10/2012 au 20/12/2012.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation :

- FEDEM (Fédération des minerais, minéraux industriels et métaux non ferreux
- le groupe SANDVIK (2 sites en France et 1 en Suède)
- Consortium Sheritt International Corporation (International Cobalt Company Inc., the Cobalt Refinery Company Inc., Dynatec Madagascar SA)
- Cobalt Development Institut (CDI)
- Umicore CSM (Belgique)
- Haldor Topsøe A/S (Danemark)
- EPMA (European Powder Metallurgy Association)
- OM Group Inc.
- Société Shepherd Mirecourt SARL
- Shepherd Chemical Company (Ohio, USA)
- Société Axens (France)



## Annexe 4 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêt et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation.

Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

### RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DÉCLARATION PUBLIQUE D'INTÉRÊTS

---

<b>IF</b>	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
<b>IP-A</b>	Interventions ponctuelles : autres
<b>IP-AC</b>	Interventions ponctuelles : activités de conseil
<b>IP-CC</b>	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
<b>IP-RE</b>	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
<b>IP-SC</b>	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, <i>etc.</i>
<b>LD</b>	Liens durables ou permanents
<b>PF</b>	Participation financière dans le capital d'une entreprise
<b>SR</b>	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
<b>SR-A</b>	Autres liens sans rémunération)
<b>VB</b>	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

**SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS PUBLIQUES D'INTÉRÊTS DU CES « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VLEP À DES AGENTS CHIMIQUES » PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE (CES VLEP – CONFIGURATION 2010-2013)**

<b>NOM</b>	<b>Prénom</b> <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	<b>Date de déclaration</b> <b>de des intérêts</b>
<b>Analyse Anses :</b>		

<b>AMZAL</b>	<b>Billy</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	13/07/2010 10/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>BARIL</b>	<b>Marc</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	24/02/2010 11/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>BERODE</b>	<b>Michèle</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	11/10/2010 11/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>BINET</b>	<b>Stéphane</b> Aucun lien déclaré	23/02/2010 11/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>BRETON</b>	<b>Patrick</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	02/07/2010 11/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>ELGHISSASI</b>	<b>Fatiha</b> Aucun lien déclaré	02/03/2010 08/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>FALCY</b>	<b>Michel</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	18/02/2010 11/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>FONTANA</b>	<b>Luc</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	24/02/2010 08/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	

<b>IWATSUBO</b>	<b>Yuriko</b> Aucun lien déclaré	22/02/2010 31/01/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>LEPOITTEVIN</b>	<b>Jean-Pierre</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	24/02/2010 11/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>PAQUET</b>	<b>François</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	16/02/2010 08/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>PERSOONS</b>	<b>Renaud</b> <b>IP</b> rapports sur l'exposition atmosphérique aux particules et métaux pour des entreprises des secteurs « Déchets », « soudage » et « fonderies ».	15/02/2010 07/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
<b>PILLIERE</b>	<b>Florence</b> Aucun lien déclaré	18/02/2010 21/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	<b>/N'a pas participé à l'expertise</b>	
<b>VERNEZ</b>	<b>David</b> <b>LD</b> membre du comité scientifique de la Commission MAK (commission VME Suisse) (depuis 2010 – Pas de rémunération)	20/07/2009 26/01/2011
<b>Analyse Anses :</b>	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
<b>VIAU</b>	<b>Claude</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	29/07/2010 11/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>VINCENT</b>	<b>Raymond</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	23/02/2010 26/01/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>VYSKOCIL</b>	<b>Adolf</b> Aucun lien déclaré	05/02/2010 11/02/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	

**SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS PUBLIQUES D'INTÉRÊTS DU GT « EFFETS SANITAIRES » PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE**

NOM  <b>Analyse Anses :</b>	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
BARIL  <b>Analyse Anses :</b>	Marc Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	13/07/2011
BINET  <b>Analyse Anses :</b>	Stéphane Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	30/07/2011
CANU  <b>Analyse Anses :</b>	Irina Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	01/07/2011
DUPLAINE  <b>Analyse Anses :</b>	Carole Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	05/07/2011
LAURENT  <b>Analyse Anses :</b>	Christian Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	02/07/2011
LAURIOLA  <b>Analyse Anses :</b>	Paolo Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	07/02/2011
MAISONNEUVE  <b>Analyse Anses :</b>	<b>Caroline</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	10/01/2011
<b>MATRAT</b>  <b>Analyse Anses :</b>	<b>Mireille</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	26/01/2011

<b>PARISELLI</b>  <b>Analyse Anses :</b>	<b>Fabrizio</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine / /	10/01/2011
<b>PAYAN</b>  <b>Analyse Anses :</b>	<b>Jean-Paul</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine / /	26/01/2011



**SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS PUBLIQUES D'INTÉRÊTS DU DU CES « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VLEP A DES AGENTS CHIMIQUES » PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE (CES VLEP – CONFIGURATION 2007-2010)**

<b>NOM</b>	<b>Prénom</b> <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	<b>Date de déclaration des intérêts</b>
<b>Analyse Anses :</b>		

<b>BINET</b>	<b>Stéphane</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	16 novembre 2006 14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>BISSON</b>	<b>Michèle</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	18 octobre 2007 17 mars 2008 17 avril 2008
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>DIERS</b>	<b>Brigitte</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	14 décembre 2006 09 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	N'a pas participé à l'expertise	
<b>DONNADIEU-CLARAZ</b>	<b>Marie</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	16 novembre 2006 14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	N'a pas participé à l'expertise	
<b>FALCY</b>	<b>Michel</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	27 octobre 2006 30 octobre 2007 17 mars 2008 15 avril 2008
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>FALSON</b>	<b>Françoise</b> N'a pas participé aux travaux	17 novembre 2006 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	N'a pas participé à l'expertise	
<b>FASTIER</b>	<b>Antony</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	14 décembre 2006 11 juillet 2007 04 mars 2008
<b>Analyse Afsset :</b>	/	

<b>GRIMBUHLER</b>	<b>Sonia</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	18 octobre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>		
<b>HAGUENOER</b>	<b>Jean-Marie</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	29 octobre 2007 14 décembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>IWATSUBO</b>	<b>Yuriko</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	18 janvier 2007 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>KERDINE-ROEMER</b>	<b>Saadia</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	03 janvier 2007 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	N'a pas participé à l'expertise	
<b>MACÉ</b>	<b>Tatiana</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	13 octobre 2007 14 décembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>MATRAT</b>	<b>Mireille</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	19 janvier 2007 14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>NISSE</b>	<b>Catherine</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	29 octobre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>PAQUET</b>	<b>François</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	16 novembre 2006 10 juillet 2007 05 juin 2008
<b>Analyse Afsset:</b>	/	
<b>PILLIÈRE</b>	<b>Florence</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26 octobre 2007 17 mars 2008
<b>Analyse Afsset:</b>	/	
<b>RAMBOURG</b>	<b>Marie-Odile</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	16 janvier 2007 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>SLOIM</b>	<b>Michel</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	15 octobre 2007 14 décembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>SOYEZ</b>	<b>Alain</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	02 janvier 2007 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	

<b>STOKLOV</b>	<b>Muriel</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	20 décembre 2006 10 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>VIAU</b>	<b>Claude</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	08 novembre 2006 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>VINCENT</b>	<b>Raymond</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	15 novembre 2006 14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	



Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
27-31, avenue du général Leclerc  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr)