

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Evaluation des indicateurs
biologiques d'exposition en vue
de la recommandation de valeurs
limites biologiques et de valeurs
biologiques de référence pour
le cobalt et ses composés

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2018

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Evaluation des indicateurs
biologiques d'exposition en vue
de la recommandation de valeurs
limites biologiques et de valeurs
biologiques de référence pour
le cobalt et ses composés

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Juillet 2018

Édition scientifique

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 31 juillet 2018

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

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le cobalt et ses composés

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 à 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 publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de sa mission permanente d'expertise en matière de VLEP, l'Anses a été saisie le 12 juin 2007 par la Direction Générale du Travail (DGT) 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⁻³ (en cobalt). Ces valeurs ont été fixées par la circulaire du 13 mai 1987.

La DGT 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.

Cette saisine a été confiée au comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) de l'Anses dont l'avis publié en septembre 2014 recommandait pour le cobalt et ses composés à l'exception du cobalt associé au carbure de tungstène :

- de fixer une VLEP-8h pragmatique de 2,5 µg.m⁻³ ;
- de ne pas dépasser sur 15 min, 5 fois la valeur correspondant à la VLEP-8h (soit 12,5 µg.m⁻³) ;
- d'attribuer la mention « peau » pour les composés solubles¹.

¹ Pour plus de détails, voir le rapport d'expertise collective « Evaluation 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 », accessible à <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2007sa0426Ra.pdf>

Le CES VLEP a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour le cobalt et ses composés² afin d'évaluer la pertinence de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs biologiques en plus d'une VLEP voire l'établissement de valeurs limites biologiques pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenus.

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 relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP). L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (IBE).

Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

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 - Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le cobalt et ses composés (juin 2015) ».

Le CES VLEP (mandat 2010-2013) a validé le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 30 mai 2013. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 1^{er} octobre 2014 au 1^{er} décembre 2014. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés à l'annexe 1 du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (mandat 2014 - 2017) qui a adopté ces versions du rapport et de la note d'expertise collective le 30 juin 2015.

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 publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ Choix des indicateurs biologiques d'exposition (IBE)

Deux indicateurs biologiques d'exposition aux composés du cobalt (à l'exception du cobalt en association avec le carbure de tungstène) ont été identifiés dans la littérature : le cobalt sanguin et le cobalt urinaire.

Les avantages et limites de ces deux indicateurs biologiques ont été étudiés et seul le cobalt urinaire a été retenu comme pertinent à recommander pour le suivi des expositions professionnelles au cobalt et à ses composés³.

Il est recommandé de réaliser les dosages de cobalt dans des urines prélevées en fin de poste et fin de semaine de travail. Ces mesures reflètent les expositions moyennes de la semaine. Selon certains auteurs, la concentration d'équilibre étant atteinte au bout de 30 jours d'exposition, il est conseillé de réaliser des prélèvements à distance de longues périodes d'absence.

² tels que le cobalt, l'oxyde de cobalt, le sulfure de cobalt, l'hydrate de cobalt, le chlorure de cobalt, le sulfate de cobalt, le nitrate de cobalt et l'hydrocarbonyle de cobalt.

³ Le cobalt sanguin nécessite des prélèvements invasifs et ne semble pas présenter plus d'avantages que le cobalt urinaire.

■ Construction de valeurs limites biologiques (VLB) et choix de valeurs biologiques de référence (VBR)

Le rapport d'expertise collective du CES VLEP sur les composés du cobalt propose une VLEP-8h pragmatique pour les composés du cobalt, hors métaux durs, de $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Le CES a estimé que les preuves de cancérogénicité des composés du cobalt (à l'exception du cobalt en association avec le carbure de tungstène) sont limitées et que les relations dose-réponse pour cet effet sont incertaines. Le CES VLEP a donc décidé d'établir une VLEP-8h pragmatique sur un autre effet que le cancer (atteinte du système respiratoire).

En ce qui concerne les relations entre les effets biologiques et les concentrations des IBE du cobalt, les effets biologiques étudiés sont les troubles hématologiques (modifications de la formule sanguine), endocriniens (fonction thyroïdienne) et pulmonaires. Le lien de causalité entre des modifications de la formule sanguine et le cobalt n'est pas évident puisqu'ils peuvent être également observés chez l'individu non exposé. De plus, les études expérimentales ont montré une tendance à la polyglobulie.

Les modifications de la formule sanguine en rapport avec le cobalt ne peuvent donc pas être retenues pour établir la VLB.

Les résultats des études sur la toxicité thyroïdienne sont également hétérogènes et ne permettent pas de construire une VLB sur ce type d'effet. Selon Finley *et al.* (2012), certains auteurs rapportent que des troubles thyroïdiens sont observés chez des patients traités par cobalt (apparition de goitres) et que des données expérimentales ont mis en évidence une diminution de l'intégration de l'iode par la thyroïde et des modifications du tissu thyroïdien.

Un effet sur la fonction respiratoire est évoqué au travers des différentes études, cependant, les co-expositions aux poussières d'autres métaux peuvent aussi être à l'origine des mêmes effets ; il ne peut donc pas être retenu pour établir une VLB.

En revanche, des études ont permis d'établir des corrélations entre les concentrations atmosphériques et les concentrations sanguines ou urinaires de cobalt. Pour l'étude des concentrations urinaires de cobalt hors association aux métaux durs en fonction des concentrations atmosphériques, les études de terrain de Nemery *et al.* (1992) et Lison *et al.* (1994) ont pu être retenues pour proposer une VLB égale à $5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine sur la base d'une exposition aux composés du cobalt hors association aux métaux durs à hauteur de $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (VLEP-8h pragmatique recommandée par le CES VLEP). Cette valeur ne peut pas être appliquée aux expositions au cobalt lorsque celui-ci est associé aux carbures de tungstène.

En population générale, l'enquête nationale française ENNS a été retenue pour définir une valeur biologique de référence. La concentration de cobalt dans les urines, correspondant au 95^{ème} percentile de la distribution dans cette étude est de :

- $1,1 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine sans distinction du sexe,
- $1,45 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine ou $1,95 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ chez la femme
- $0,6 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine ou $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ chez l'homme (Fréry *et al.* 2011).

Les concentrations arrondies à $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine ou $2 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ chez la femme et $0,6 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine et $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ chez l'homme sont retenues comme valeurs biologiques de référence.

Les experts du CES VLEP ont également rapporté que le port de prothèses à base d'alliages de cobalt influencerait les concentrations urinaires de cobalt. Par ailleurs, les concentrations urinaires de cobalt sont naturellement plus importantes chez la femme⁴ que chez l'homme comme le montrent les résultats de l'enquête nationale française (Fréry *et al.* 2011).

⁴ L'absorption du cobalt étant plus élevée chez les femmes

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Anses recommande, pour le suivi des expositions professionnelles au cobalt et à ses composés, les valeurs biologiques suivantes :

■ **cobalt urinaire (en fin de semaine et fin de poste)**

- une valeur limite biologique basée sur une exposition à la VLEP-8h ($2,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) de $5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine. Cette valeur s'applique au cobalt sous forme de poudres métalliques, aux sels et aux oxydes. Elle ne s'applique pas aux expositions au cobalt associé au carbure de tungstène.
- des valeurs biologiques de référence de :
 - $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine ou $2 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (femme)
 - $0,6 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine ou $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (homme)

La valeur limite biologique ici recommandée pour le cobalt urinaire, qui est basée sur une exposition à une VLEP-8h pragmatique établie au regard des données disponibles pour protéger d'effets sur le système respiratoire, n'est pas élaborée de façon à pouvoir apporter un niveau de protection vis-à-vis d'éventuels effets cancérogènes.

Les VBR recommandées par l'Anses n'ont pas pour objectif de protéger d'effets sanitaires mais permettent de mettre à disposition une aide à l'interprétation des niveaux d'exposition des travailleurs (au regard du 95^{ème} percentile des valeurs observées au sein d'une population générale d'adultes).

Par ailleurs, l'Anses tient à souligner que :

- certains composés du cobalt étant classés cancérogènes et reprotoxiques de catégorie 1B, la substitution des substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) par des substances, mélanges ou procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ;
- sur le site « substitution-cmr⁵ », 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 cobalt⁶;
- le cobalt et plusieurs de ses composés, tels que le carbonate de cobalt, le dibromure de cobalt, sont classés sensibilisant cutané de catégorie 1 (H317) et sensibilisant respiratoire de catégorie 1 (H334) au titre de la réglementation européenne ;
- Compte tenu du classement à ce jour pour les effets cancérogènes de certains composés du cobalt, l'exposition, lorsqu'elle ne peut être évitée, doit être réduite au niveau le plus faible possible.

Dr Roger GENET

⁵ <http://www.substitution-cmr.fr/>

⁶ A noter que l'Anses ne réalise ne aucun une évaluation des risques des substitués 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.

MOTS-CLES

Valeur limite biologique, valeur biologique de référence, indicateur biologique d'exposition, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, cobalt.

KEY WORDS

Biological limit value, biological reference value, biological indicator of exposure, biomarker of exposure, exposure levels, occupational, chemical agents, cobalt.

ANNEXE

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

La production et/ou importation du cobalt est supérieure à 10 000 tonnes/an dans l'Union européenne⁷. Seules les données de consommation, importation et exportation pour le chlorure de cobalt et le sulfate de cobalt ont été rapportées dans l'inventaire des substances CMR de l'INRS (2005)⁸. La consommation française annuelle de chlorure de cobalt et de sulfate de cobalt a été estimée respectivement à 2 000 et 50 tonnes par an en France.

Le cobalt métal (N° CAS : 7440-48-4) est surtout utilisé pour la fabrication d'alliages spéciaux, d'aimants permanents et plus généralement pour recouvrir toutes les pièces métalliques soumises à de fortes contraintes thermiques et mécaniques (turbines, réacteurs...). Le naphthénate (N° CAS : 61789-51-3) et l'octoate (N° CAS : 136-52-7) de cobalt sont utilisés dans l'industrie du caoutchouc et des matières plastiques. Les oxydes de cobalt sont utilisés comme pigments dans l'industrie du verre et de la porcelaine. Les sulfate (N° CAS: 10124-43-3), nitrate (N° CAS : 10141-05-6), carbonate (N°CAS : 513-79-1) et acétate (N° CAS : 71-48-7) de cobalt sont utilisés comme oligoéléments dans la fabrication des aliments pour le bétail et l'industrie pharmaceutique. Le cobalt intervient également dans la fabrication des batteries lithium-ion et de catalyseurs⁹.

Selon les résultats de l'enquête Surveillance Médicale des Expositions aux Risques Professionnels (Sumer) de 2010, il semble que le nombre de salariés exposés au cobalt et à ses dérivés ait augmenté entre 2003 et 2010 passant de 47 600 à 65 100¹⁰. L'interrogation de la base de données du RNV3P¹¹ entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2016, recense 654 pathologies en relation avec le travail (PRT), associées au moins à une exposition au cobalt, chlorure de cobalt et chromate de cobalt. Parmi ces 654 PRT, 49 cas sont des PRT sans autre co-exposition dont 38 cas avec une imputabilité jugée moyenne ou forte. Pour ces 38 cas, les pathologies diagnostiquées sont principalement la dermatite allergique de contact (57,9%), l'asthme (10,5%), la dermatite atopique (5,3%) et la dermatite de contact. Les secteurs d'activité les plus représentés sont : « Travaux de construction spécialisés » (15,8%), « Fabrication de produits en caoutchouc et en

⁷ Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA). Site de dissémination des données d'enregistrement, <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.028.325> Consulté le 29/12/2017

⁸ INRS. Inventaire des agents chimiques CMR utilisés en France en 2005. <http://www.inrs.fr/publications/bdd/cmr.html> Consulté le 29/12/2017

⁹ DARES. (2015). *Les expositions aux risques professionnels – Les produits chimiques. Enquête SUMER 2010* Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques, Paris. 273 p. Cf http://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_stat_no_13_-_les_expositions_aux_produits_chimiques.pdf

¹⁰ DARES Analyses. (septembre 2013- N°054). *Les expositions aux produits chimiques cancérogènes en 2010*. Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques, Paris. 9p.

¹¹ Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (pour plus de détail <https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9seau-national-de-vigilance-et-de-pr%C3%A9vention-des-pathologies-professionnelles-rnv3p>)

plastique» (10,5%), et « Activités pour la santé humaine » (10,5%). Trente et un types de postes de travail différents sont concernés, le plus souvent des « coiffeurs », « maçons », « monteurs en isolation thermique et acoustique », « peintres en bâtiment et poseurs de papiers peints », « électriciens du bâtiment et assimilés » et « manutentionnaires ».

Un document d'analyse de meilleure(s) option(s) de gestion des risques (RMOA) sur le cobalt est en cours d'élaboration par les Pays-Bas (Etat Membre évaluateur) en raison de ses propriétés CMR¹².

Certains composés du cobalt (le di(acétate) de cobalt, le sulfate de cobalt, le dichlorure de cobalt, le nitrate de cobalt et le carbonate de cobalt) sont identifiés comme des substances extrêmement préoccupantes (SVHC- Substances of Very High Concern)¹³ au regard de leurs propriétés cancérigènes et de toxicité pour la reproduction. Par ailleurs, l'ECHA a recommandé en 2011 l'inclusion de ces substances à l'annexe XIV du règlement REACH No 1907/2006/CE relative à l'autorisation dans l'Union européenne¹⁴. Ces 5 substances font également l'objet d'un projet de restriction pour la mise sur le marché de produits et les usages professionnels et industriels¹⁵.

¹² Cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction - (8) Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA). Site de dissémination des données d'enregistrement, https://echa.europa.eu/fr/pact/-/substance-rev/17909/term?viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=231-158-0&viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet DISS=true Consulté le 29/12/2017

¹³ Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA). Site de dissémination des données d'enregistrement, <https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table> Consulté le 29/12/2017

¹⁴ Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA). Site de dissémination des données d'enregistrement, <https://echa.europa.eu/documents/10162/22d19030-4756-4c95-b120-7c582e1335c6> Consulté le 29/12/2017

¹⁵ Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA). <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e181d575c8> Consulté le 29/05/2018

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

**Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la
recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de
référence pour le cobalt et ses composés**

**Mission permanente VLEP
Saisine n°2007-SA-0431**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à
des agents chimiques en milieu professionnel »**

Groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition »

30 juin 2015

Mots clés

Valeur limite biologique, valeur biologique de référence, indicateur biologique d'exposition, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, cobalt.

Key words

Biological limit value, biological reference value, biological indicator of exposure, biomarker of exposure, exposure levels, occupational, chemical agents, cobalt.

Présentation des intervenants

PREAMBULE : 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.

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2010 - 2013)

Président

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

Membres

Mme Michèle BERODE – Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants ; a démissionné le 25/02/2013

M. Dominique BICOUT – Chercheur (Université Joseph Fourier, Grenoble) - Compétences : modélisation PBPK, expositions polluants chimiques

Mme Mireille CANAL-RAFFIN – Enseignant-chercheur, praticien attaché (Université Bordeaux 2) - Compétences : Praticien hospitalo-universitaire, toxicologie

M. Christian LAURENT – Consultant indépendant (agences sanitaires publiques) – Compétences : Toxicologie génétique, biosurveillance

Mme Bénédicte LELIEVRE – Assistante hospitalo-universitaire (CHU d'Angers) – Compétences : toxicologie, surveillance biologique

Mme Nolwenn NOISEL – Conseillère scientifique (Agence de santé et services sociaux, Canada) – Compétences : toxicologie, surveillance biologique

M Alain ROBERT – Chimiste analyste (INRS) – Compétences : Surveillance biologique des expositions aux substances organiques

Mme Irène SARI-MINODIER – Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) – Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITEES A DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (2010 - 2013)

Président

M. François PAQUET – Coordinateur de recherches (IRSN) – Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques

Membres

M. Billy AMZAL – Vice-président du groupe LASER – Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, chimie.

Mme Michèle Berode – Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants ; a démissionné le 25/02/2013.

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement adjoint au chef du département Polluants et santé (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 « Etudes et assistance médicale et responsable du pôle toxicologie » (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 - Professeur des universités et 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 et co-directeur (ad interim) (IST) – Compétences : hygiène industrielle

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'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 associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITEES A DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (2014 – 2017)

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, chimie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement ; adjoint au chef du département Polluants et santé (INRS) – Compétences : toxicologie

Mme Irina CANU – Epidémiologiste (InVS) - Compétences : Epidémiologie, toxicologie

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée – Compétences : Epidémiologie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie

Mme Perrine HOET – Professeur à l'université catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle

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

Mme Anne MAITRE – Professeur des universités – praticien hospitalier (PU-PH) (CHU Grenoble) ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations » (faculté de médecine de Grenoble) – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue (CNRS) - Compétences : toxicologie ; également membre du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP »

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

M. Frank RIVIERE – Médecin du travail (Service de santé des armées) – Compétences : médecine du travail, toxicologie

M. Davy ROUSSET : Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique

M. David VERNEZ – Co-directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IURST) (ad interim) – Compétences : Hygiène industrielle

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

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Dominique BRUNET

Mme Marie-Laure COINTOT¹

Mme Mounia EL YAMANI²

Mme Fatoumata SISSOKO

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX

¹ *Départ de l'Anses en janvier 2015*

² *Départ de l'Anses en février 2013*



SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	9
Sigles et abréviations	25
Préambule	26
1 Identification de la substance	27
1.1 Composés insolubles.....	27
1.2 Composés solubles.....	28
2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause.....	29
2.1 Absorption	29
2.1.1 Cutanée	29
2.1.2 Pulmonaire.....	29
2.1.3 Digestive	30
2.2 Distribution	30
2.3 Métabolisation	31
2.4 Excrétion	31
3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique.....	33
3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles	33
3.1.1 Informations générales	33
3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition identifiés	35
3.1.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles	35
3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles	36
4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés	37
4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié.....	37
4.1.1 Fonction respiratoire	37
4.1.2 Hématotoxicité	39
4.1.3 Effets endocriniens	41
4.1.4 Effets cardio-vasculaires.....	42
4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié.....	42
4.2.1 Métaux durs	42

4.2.2	Poudres métalliques (hors métaux durs)	44
4.2.3	Ensemble de formes de composés du cobalt.....	45
4.3	Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats.....	46
4.4	Modalités de prélèvement	47
4.4.1	Moment du prélèvement	47
4.4.2	Méthodes de prélèvement	47
4.4.3	Conservation, transport des prélèvements	48
5	Biométrie.....	49
6	Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence ...	50
6.1	Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues.....	50
6.1.1	Concentrations de biomarqueurs associées aux effets sanitaires	50
6.1.2	Concentrations de biomarqueurs corrélées à une exposition à la VLEP-8h.....	52
6.1.3	Concentrations retrouvées en population générale.....	53
6.2	Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu	54
6.3	Données pouvant affecter l'interprétation des résultats	54
7	Conclusions de l'expertise collective.....	55
8	Références bibliographiques	57
	Annexe 1 : Consultation publique	62
	Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport	63

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 »

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le cobalt et ses composés

Ce document synthétise 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) et du groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE).

Présentation de la question posée

L'Afsset, devenue Anses en juillet 2010 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). Ces valeurs ont été fixées par la circulaire du 13 mai 1987³.

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.

Cette saisine a été confiée au CES VLEP de l'Anses qui, en novembre 2011, a rendu un rapport pour consultation qui recommandait pour le cobalt et ses composés à l'exception du cobalt associé au carbure de tungstène :

- de fixer une VLEP-8h pragmatique de $2,5 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$;
- de ne pas dépasser sur 15 min, 5 fois la valeur correspondant à la VLEP-8h (à savoir $12,5 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$);
- d'attribuer la mention « peau » pour les composés solubles⁴.

Le CES VLEP a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour le cobalt et ses composés à l'exception du cobalt associé au carbure de tungstène afin d'évaluer la pertinence de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs biologiques en plus d'une VLEP voire l'établissement de valeurs limites biologiques pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenus.

³ 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.

⁴ Pour plus de détails, voir le rapport d'expertise collective « Evaluation 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 ».

Contexte scientifique

Le suivi biologique des expositions en milieu professionnel s'est imposé comme une méthode complémentaire à la métrologie atmosphérique pour l'évaluation des expositions à des agents chimiques. La surveillance biologique permet d'évaluer l'exposition d'un travailleur en intégrant toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube digestif). Elle est plus particulièrement pertinente lorsque les substances ont un effet systémique et :

- lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption ;
- et/ou lorsque le polluant est cumulatif ;
- et/ou lorsque les conditions de travail (équipements de protection individuelle, différences interindividuelles de la ventilation respiratoire...) déterminent d'importantes différences de dose interne que la métrologie atmosphérique ne prend pas en compte.

En France, le code du travail dans le cadre de la prévention du risque chimique en milieu professionnel prévoit le recours à la surveillance biologique des expositions et aux valeurs limites biologiques.

Définitions du CES VLEP

Indicateur biologique d'exposition : c'est la substance mère, ou un de ses métabolites, dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE. Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à cette définition dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle.

Valeur limite biologique (VLB) : c'est la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition pertinents.

En fonction des données disponibles, les valeurs limites biologiques recommandées n'ont pas la même signification :

- si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une relation dose/réponse, les valeurs limites biologiques (VLB) seront construites sur la base de données sanitaires (absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux de risque pour les substances cancérigènes sans seuil) ;
- en l'absence de telles données, pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera calculée sur la base de la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est exposé à la VLEP-8h. Pour les substances cancérigènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Ces dernières valeurs ne garantissent pas de l'absence d'effets sanitaires, mais visent à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Le CES VLEP recommande également, lorsque cela est possible, des valeurs biologiques de référence (VBR). Elles correspondent à des concentrations retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'exposition) ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'effets).

Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. L'agence a également mandaté le groupe de travail (GT) « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » pour cette instruction.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Prévention des risques de conflits d'intérêts

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).

Description de la méthode

Un rapporteur au sein de ce GT a été mandaté par l'Agence pour la réalisation d'un rapport de synthèse sur les indicateurs biologiques d'exposition et la recommandation de valeurs limites biologiques (VLB) et de valeurs biologiques de référence pour le ou les IBE retenus comme pertinents. Un agent de l'Anses a également contribué à ce rapport.

Le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition au cobalt est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2012. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Toxline, HSDB, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect. Le rapporteur a réévalué les articles source ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'il l'a estimé nécessaire ou que le CES lui en a fait la demande.

Le rapport ainsi que 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 » (mandature 2010-2013) le 30 mai 2013.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 01/10/2014 au 01/12/2014. 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 (mandat 2014 - 2017) qui a adopté cette version le 30 juin 2015.

Résultat de l'expertise collective

Introduction

Les articles scientifiques retenus pour l'évaluation des données de suivi biologique du cobalt ont été recensés à partir des mots clés suivants : « cobalt », « biomarker », « biomonitoring », « urine », « blood » et « occupational » en limitant la recherche aux données chez l'Homme.

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 composés du cobalt responsables d'expositions professionnelles peuvent prendre plusieurs formes :

- composés insolubles ;
- sels solubles ;
- mélange de composés de différente solubilité ;
- de cobalt associé à du carbure de tungstène, communément dénommé « 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 VLB spécifique pour chacun des cas pourra être proposée le cas échéant.

Cette distinction est d'autant plus pertinente que le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) classe les composés du cobalt différemment en fonction de leur nature. En effet, le cobalt en association avec du carbure de tungstène est classé cancérigène probable (2A), alors que le cobalt métallique est classé cancérigène possible (2B).

Données de toxicocinétique

La littérature n'est pas très précise concernant l'absorption cutanée de cobalt, mais il semble qu'en dehors des composés solubles du cobalt, l'absorption cutanée soit faible en comparaison avec l'inhalation et l'ingestion. Il est à noter que l'ACGIH ne mentionne pas un passage cutané significatif alors que la Commission MAK a attribué une mention peau au cobalt et à ses composés (ACGIH, 2012; Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2012).

Les particules de cobalt inhalées peuvent se déposer dans les voies respiratoires supérieures et inférieures. Le transport et le dépôt des particules dans le tractus respiratoire dépend du diamètre des particules et leur résorption de leur solubilité et de leur passage à travers les barrières biologiques. Les particules de cobalt déposées dans les voies respiratoires peuvent aussi être transférées mécaniquement vers le tractus gastro-intestinal par l'action mucociliaire et la déglutition (ATSDR, 2004).

L'absorption digestive du cobalt varie considérablement (18 à 97 %) en fonction de la nature du composé et de l'état nutritionnel (ATSDR, 2004). Il semblerait que l'absorption soit plus importante chez les femmes que chez les hommes et que l'anémie favoriserait l'absorption du cobalt (la vitamine B12 contenant du cobalt prévient l'anémie). Il est probable que le respect des règles d'hygiène au poste de travail influence l'absorption digestive des composés, en particulier solubles, de cobalt (transfert mains-bouche).

En tant que composant de la vitamine B12, le cobalt est un élément biochimique essentiel et se retrouve, après absorption, dans la plupart des tissus. Il s'accumule dans le foie, les poumons (inhalation) et le cortex rénal (ATSDR, 2004 ; Franchini et al. 1994 ; Mosconi et al. 1994). Après un arrêt de l'exposition, les concentrations de cobalt dans le sang diminueraient de 9% (groupe peu exposé) à 24 % (groupe très exposé) en 2 jours et de 51 % en 1 mois (Alexandersson et al. 1988).

Le cobalt peut être excrété par l'urine ou par les fèces (Lison et al. 1994). Après exposition à des composés solubles, le cobalt est excrété dans les urines avec une demi-vie de 20 heures (Christensen, 1995).

L'élimination du cobalt après exposition par inhalation à des composés insolubles (poussières métalliques associées ou non au carbure de tungstène, oxydes et sels insolubles), serait affectée par 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) (ATSDR, 2004 ; Foster et al. 1989). Suite à une exposition à des composés

insolubles de cobalt, les concentrations urinaires augmentent pour atteindre un pic 5 à 10 heures après le début de l'exposition et l'excrétion urinaire suivrait 3 phases, avec des demi-vies de 40 à 60 heures, 10 à 78 jours et une année (ATSDR, 2004). Cette dernière phase ne serait cependant retrouvée que lorsque l'exposition est chronique (Mosconi et al., 1994). Les concentrations urinaires atteignent un niveau d'équilibre au bout d'un mois d'expositions quotidiennes (Scansetti et al. 1985). Foster et al. (1989) rapportent dans une étude sur volontaires qu'environ 40 % de la charge pulmonaire d'oxyde de cobalt inhalé a été retrouvée 6 mois après l'exposition.

Choix des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet

Certaines études avaient pour objectif de mettre en relation des concentrations sanguines de cobalt avec les concentrations atmosphériques. Les corrélations sont plus ou moins fortes ($r = 0,4$ à $0,8$), mais aucune étude publiée ne rapporte d'équation de régression entre les concentrations atmosphériques et sanguines.

Par ailleurs, outre le fait que cet IBE nécessite des prélèvements invasifs, il ne semble pas présenter plus d'avantages que le cobalt urinaire (spécificité, sensibilité). Il n'a pas non plus été identifié dans la littérature d'éléments pertinents permettant de relier les concentrations sanguines de cobalt avec d'éventuels effets sur la santé. Ainsi il n'a pas été jugé pertinent de recommander cet IBE dans le cadre du suivi des expositions professionnelles.

Un certain nombre d'études portent sur le suivi biologique du cobalt urinaire en milieu professionnel. De grandes variations interindividuelles dans la concentration de cobalt urinaire ont pu être observées. Cela peut être dû à l'absorption orale ou cutanée qui n'aurait pas été contrôlée (Scansetti et al. 1994 ; Linnaimaa et al. 1997).

Les concentrations urinaires de cobalt dans l'urine seraient bien corrélées avec les concentrations atmosphériques de cobalt sous forme de métaux, sels et métaux durs notamment (Alexandersson et al. 1988 ; Ichikawa et al. 1985 ; Lison et al. 1994 ; Scansetti et al. 1985).

Il existe suffisamment de données de la littérature pour proposer le suivi du cobalt urinaire comme indicateur biologique des expositions au cobalt.

La littérature mentionne certains effets liés à l'exposition aux composés du cobalt comme notamment l'hématotoxicité et les effets thyroïdiens mais l'hétérogénéité des résultats retrouvés ne permet pas de recommander ou d'identifier un indicateur d'effet pertinent pour un suivi biologique.

Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

Nom	COBALT SANGUIN			
Autres substances produisant cet IBE	Aucune			
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Etudes de terrain</u> : <table style="margin-left: 20px; border: none;"> <tr> <td>Ensemble de formes (métaux durs, cobalt métal, sels, oxydes)</td> <td style="vertical-align: top;"> FSFP 1 µg.L⁻¹ (Med) [< 0,5 – 32] DSFP 11 µg.L⁻¹ (Med) FSFP 13 µg.L⁻¹ (Med) </td> </tr> </table> - <u>Etudes sur volontaires</u> : non renseigné 		Ensemble de formes (métaux durs, cobalt métal, sels, oxydes)	FSFP 1 µg.L ⁻¹ (Med) [< 0,5 – 32] DSFP 11 µg.L ⁻¹ (Med) FSFP 13 µg.L ⁻¹ (Med)
Ensemble de formes (métaux durs, cobalt métal, sels, oxydes)	FSFP 1 µg.L ⁻¹ (Med) [< 0,5 – 32] DSFP 11 µg.L ⁻¹ (Med) FSFP 13 µg.L ⁻¹ (Med)			
Facteur de conversion	PM : 59 1 µg.L ⁻¹ = 0,017 µmol.L ⁻¹ 1 µmol.L ⁻¹ = 59 µg.L ⁻¹			
Concentrations dans la population générale	Non renseigné			
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS 2012)	USA - ACGIH	Pour une exposition au cobalt et composés inorganiques : 1 µg.L ⁻¹ FSFP (ACGIH, 2001)		
	USA – OSHA	Non renseigné		
	Québec – IRSST	Pour une exposition au cobalt et composés inorganiques : Cobalt sanguin : 1 µg.L ⁻¹ FSFP (IRSST, 2012)		
	Finlande - FIOH	Non renseigné		
	Allemagne - DFG	Non renseigné		

* FSFP : fin de semaine et fin de poste ; DSFP : début de semaine et fin de poste ; Med : médiane ; PM : poids moléculaire

Nom	COBALT URINAIRE		
Autres substances produisant cet IBE	Aucune		
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	- <u>Etudes de terrain :</u>		
	<p>Métaux durs</p> <p>Cobalt métallique</p> <p>Ensemble de formes (métaux durs, cobalt métal, sels, oxydes)</p>	<p>FSDP 2,4 µg.L⁻¹ (MG) FSFP 2,3 µg.L⁻¹ (MG) MSFP/FSFP 37 µg.L⁻¹ (MA) [1 – 392] MSFP/FSFP 7 µg.g⁻¹ cr (MA) [0,7 – 27] DSFP 174 µg.g⁻¹ cr (Med) [16 – 2 244] FSFP 162 µg.g⁻¹ cr (Med) [13 – 1 534] FSFP 4 µg.g⁻¹ cr (Med) [0,3 – 204] DSFP 175 µg.g⁻¹ cr (Med) [16 – 2 244] FSFP 162 µg.g⁻¹ cr (Med) [13 – 1,534]</p>	
	- <u>Etudes sur volontaires :</u> non renseigné		
Facteur de conversion	PM : 59 1 µg.L ⁻¹ = 0,017 µmol.L ⁻¹ 1 µmol.L ⁻¹ = 59 µg.L ⁻¹ 1 µg.g ⁻¹ cr = 1,92 µmol.mol ⁻¹ cr 1 µmol.mol ⁻¹ = 0,52 µg.g ⁻¹ cr		
Concentrations dans la population générale	USA-NHANES ⁵ 2012 (1 406 personnes en population générale) - 95 ^{ème} percentile : 1,3 µg.L ⁻¹ ou 1,2 µg.g ⁻¹ cr (total) ; 1 µg.L ⁻¹ ou 0,8 µg.g ⁻¹ cr (hommes) ; 1,5 µg.L ⁻¹ ou 1,5 µg.g ⁻¹ cr (femmes) France ENNS ⁶ 2006-2007 (1 991 personnes en population générale) - 95 ^{ème} percentile : 1,4 µg.L ⁻¹ ou 1,1 µg.g ⁻¹ cr (total) ; 0,7 µg.L ⁻¹ ou 0,6 µg.g ⁻¹ cr (hommes) ; 2 µg.L ⁻¹ ou 1,5 µg.g ⁻¹ cr (femmes)		
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2012)	USA - ACGIH	Pour une exposition au cobalt et composés inorganiques à l'exception des oxydes : 15 µg.L ⁻¹ FSFP (ACGIH, 2001)	
	USA – OSHA	Non renseigné	
	Allemagne - DFG	Pour une exposition au cobalt métal et composés : concentration atmosph. (mg.m ⁻³)	EKA Urine (µg.L ⁻¹)
		0,01	6
		0,025	15
		0,05	30
0,1		60	
0,5	300		

⁵ National Health and Nutrition Examination Survey

⁶ Etude nationale nutrition santé

		Pas de précision du moment de prélèvement
	Québec - IRSST	Pour une exposition au cobalt et composés inorganiques : 15 µg.L ⁻¹ (255 nmol.L ⁻¹) FSFP
	Finlande - FIOH ⁷	Pour une exposition au cobalt et composés inorganiques : 35 µg.L ⁻¹ FSFP

FSDP : fin de semaine et début de poste ; FSFP : fin de semaine et fin de poste ; MSFP : milieu de semaine et fin de poste ; MA : moyenne arithmétique ; EKA : Expositionsäquivalente für Krebs erzeugende Arbeitsstoffe (équivalents de l'exposition aux agents cancérogènes)

Etude des relations entre les concentrations des IBE de cobalt et certains effets sanitaires

Finley et al. (2012) ont réalisé une revue exhaustive des effets systémiques du cobalt recensés dans la littérature scientifique en considérant les effets communs à l'Homme et à l'animal. Les effets documentés chez l'Homme ont été résumés dans les tableaux suivants. Il est à noter que les mécanismes toxicologiques n'ont pas été décrits par les auteurs. En revanche, selon les auteurs, ce sont des effets spécifiques du cobalt dans la mesure où ils ont été observés chez l'animal, en exposition contrôlée, et chez l'Homme lors de traitements à base de cobalt.

Tableau 1 : synthèse des concentrations de cobalt mesurées simultanément à des paramètres de toxicité hématologique

Cobalt sanguin		
Toutes les valeurs sont inférieures à 2 µg.L ⁻¹ (n = 82) Groupe de référence (travailleurs non exposés) Exposition aux poussières de cobalt (métal, oxydes ou sels)	DSFP : Moyenne géométrique: 11 µg.L ⁻¹ (n = 82) - (2,0 à 120,0) FSFP : Moyenne géométrique : 12,7 µg.L ⁻¹ (n = 82) – (2,0 à 120,0) Anomalies de la formule sanguine chez les professionnels exposés par rapport au groupe de référence : <ul style="list-style-type: none"> - augmentation significative des concentrations en globules blancs ; - baisse significative des concentrations en érythrocytes et en hémoglobine et de l'hématocrite. Aucune modification du volume globulaire moyen, de la teneur corpusculaire moyenne de l'Hb, de la concentration corpusculaire moyenne en Hb et de la concentration plaquettaire	Swennen et al. (1993)
Moyenne : 0,5 µg.L ⁻¹ (n = 51) (0,1 à 1,3) Groupe de référence (travailleurs après retour de congés) Exposition au colorant bleu de cobalt	Moyenne : 2 µg.L ⁻¹ (n = 46) - (0,2 à 24) Diminution significative de l'hématocrite et du volume globulaire moyen par rapport au groupe de référence. Les concentrations en hémoglobine et en érythrocytes étaient diminuées par rapport au groupe de référence mais la différence n'était pas significative	Raffn et al. (1988)
Non renseigné Exposition à un mélange de divers sels de cobalt, des oxydes et des poudres fines de cobalt métallique	Médiane : 1,0 µg.L ⁻¹ (n = 249) – (< 0,5 à 32,0) Aucune corrélation entre les paramètres hématologiques et les concentrations sanguines de cobalt.	Lantin et al. (2011)

⁷ Suite à une modification, la valeur recommandée par le FIOH est 130 nmol.L⁻¹ soit 7,7 µg.L⁻¹ (2015)



	<p>Selon les auteurs les niveaux de concentration atteints n'étaient pas associés à une hématotoxicité chez les travailleurs exposés que ce soit à court ou long terme</p>	
Cobalt urinaire		
<p>Moyenne : 5 µg.g⁻¹ créat (n = 51) (0,9 à 34) Groupe de référence (travailleurs après retour de congés) Exposition au colorant bleu de cobalt</p>	<p>Moyenne : 73 µg.g⁻¹ cr (n = 46) - (2 à 1 450) Diminution significative de l'hématocrite et du volume globulaire moyen par rapport au groupe de référence. Les concentrations en hémoglobine et en érythrocytes étaient diminuées par rapport au groupe de référence mais la différence n'était pas significative</p>	Raffn et al. (1988)
<p>Toutes les valeurs sont inférieures à 2 µg.g⁻¹ cr (n = 82) Groupe de référence (travailleurs non exposés) Exposition aux poussières de cobalt (métal, oxydes ou sels)</p>	<p>DSFP : Moyenne géométrique : 53 µg.g⁻¹ cr (n = 82) - (2,7 à 2 245) FSFP : Moyenne géométrique: 70 µg.g⁻¹ cr (n = 82) – (1,6 à 2 038) Anomalies de la formule sanguine chez les professionnels exposés par rapport au groupe de référence : - augmentation significative de la concentration en globules blancs ; - baisse significative de la concentration en érythrocytes et en hémoglobine et de l'hématocrite. Aucune modification du volume globulaire moyen, de la teneur corpusculaire moyenne de l'Hb, de la concentration corpusculaire moyenne en Hb et de la concentration plaquettaire</p>	Swennen et al. (1993)
<p>Non renseigné Exposition à un mélange de divers sels de cobalt, des oxydes et des poudres fines de cobalt métallique</p>	<p>Médiane : 4 µg.g⁻¹ cr (n = 249) – (0,3 à 204,3) Aucune corrélation entre les paramètres hématologiques et les concentrations urinaires de cobalt. Selon les auteurs les niveaux de concentration atteints n'étaient pas associés à une hématotoxicité chez les travailleurs exposés que ce soit à court ou long terme</p>	Lantin et al. (2011)

Tableau 2 : synthèse des concentrations de cobalt mesurées simultanément à des paramètres de toxicité thyroïdienne

Cobalt sanguin		
Toutes les valeurs sont inférieures à 2 µg.L ⁻¹ (n = 82) Groupe de référence (travailleurs non exposés) Exposition aux poussières de cobalt (métal, oxydes ou sels)	DSFP : Moyenne géométrique: 11 µg.L ⁻¹ (n = 82) - (2,0 à 120,0)	Swennen et al. (1993)
	FSFP : Moyenne géométrique : 12,7 µg.L ⁻¹ (n = 82) – (2,0 à 120,0)	
	Diminution des taux sériques de T3	
	Pas d'autre modification (capture de T3, concentrations sériques de T4 et de TSH)	
Non renseigné Exposition à un mélange de divers sels de cobalt, des oxydes et des poudres fines de cobalt métallique	Médiane : 1,0 µg.L ⁻¹ (n = 249) – (< 0,5 à 32,0)	Lantin et al. (2011)
	Aucune corrélation entre les paramètres thyroïdiens et les concentrations sanguines de cobalt. Selon les auteurs les niveaux de concentration atteints n'étaient pas associés à une toxicité thyroïdienne chez les travailleurs exposés que ce soit à court ou long terme	
Cobalt urinaire		
Toutes les valeurs sont inférieures à 2 µg.g ⁻¹ cr (n = 82) Groupe de référence (travailleurs non exposés) Exposition aux poussières de cobalt (métal, oxydes ou sels)	DSFP : Moyenne géométrique : 53 µg.g ⁻¹ cr (n = 82) - (2,7 à 2 245)	Swennen et al. (1993)
	FSFP : Moyenne géométrique: 70 µg.g ⁻¹ cr (n = 82) – (1,6 à 2 038)	
	Diminution des taux sériques de T3	
	Pas d'autre modification (capture de T3, concentrations sériques de T4 et de TSH)	
Non renseigné Exposition à un mélange de divers sels de cobalt, des oxydes et des poudres fines de cobalt métallique	Médiane : 4 µg.g ⁻¹ cr (n = 249) – (0,3 à 204,3)	Lantin et al. (2011)
	Aucune corrélation entre les paramètres thyroïdiens et les concentrations sanguines de cobalt. Selon les auteurs les niveaux de concentrations atteints n'étaient pas associés à une toxicité thyroïdienne chez les travailleurs exposés que ce soit à court ou long terme	

Etude des corrélations entre les concentrations urinaires de cobalt et concentrations atmosphériques

Les données de la littérature rapportent des corrélations entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de cobalt. Par contre, aucune équation de régression entre les concentrations atmosphériques et les concentrations sanguines n'a été retrouvée dans la littérature. A noter que les études terrain concernent le plus souvent le suivi biologique d'expositions aux métaux durs (cobalt et carbure de tungstène).

n	Concentration atmosphérique ($\mu\text{g.m}^{-3}$)	Concentration urinaire	Concentration de Co urinaire pour $2,5 \mu\text{g.m}^{-3}$	Référence	
	Médiane et /ou Moyenne [min – max]	Médiane et /ou Moyenne [min – max]			
Métaux durs uniquement					
26	-	-	DSFP : [Cou] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = 0,29 [Coa] ($\mu\text{g.m}^{-3}$) + 0,83 $r = 0,831$	1,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ a	Scansetti et al. (1985)
	-	-	FSFP : [Cou] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = 0,70 [Coa] ($\mu\text{g.m}^{-3}$) + 0,80 $r = 0,805$	2,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ a	
150	(MA) 98,2 [3 – 1 203]	MSFP/FSFP (MA) 37,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ [1 – 392]	FSFP : [Cou] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = 0,67 [Coa] ($\mu\text{g.m}^{-3}$) + 0,9 $r = 0,99$ calculé à partir des niveaux moyens par secteur	2,6 ($\mu\text{g.L}^{-1}$) a	Ichikawa et al. (1985)
70	(MA) 50	-	Moment non renseigné [Cou] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = 0,70 [Coa] ($\mu\text{g.m}^{-3}$) + 0,70 $r = 0,81$	2,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ a	Alexandersson et al. (1988)
50	[0,05 – 0,19]	Moment non renseigné [2,6 – 38] $\mu\text{g.L}^{-1}$	-	-	Stebbins et al. (1992)
81	(MA) 140	-	Moment non renseigné [Cou] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = 0,61 [Coa] ($\mu\text{g.m}^{-3}$) + 19,99 $r = 0,69$	21,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ a	Scansetti et al. (1994)
131	-	Moment non renseigné 8,9 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (MA) 14 [0,5 – 160]	-	3 $\mu\text{g.L}^{-1}$ b	Linnainmaa et al. (1997)
36	(MA) 1,6	FSDP (MG) 5,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$ FSFP (MG) 6,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$	-	-	De Palma et al. (2010)
13	(MA) 0,03	FSDP (MG) 2,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$ FSFP (MG) 2,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$	-	-	
Poudres métalliques					
60	(MA) 5 [0,2 – 11]	MSFP ou FSFP (MA) 7 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr [0,7 – 27]	-	5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr b	Nemery et al. (1992)
77	(MA) 15 [0,7 – 43]	MSFP ou FSFP (MA) 21 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr [2,3 – 75]	-	-	
Poudres métalliques y compris métaux durs et sels					
72	DS 68 [2 – 7 700] FS 89	DSFP 32 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr [0,8 – 1 000] FSFP 46 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr	Moment : fin de poste fin de semaine Log[Cou] ($\mu\text{g.g}^{-1}$ cr) = 0,63 log[Coa] ($\mu\text{g.m}^{-3}$) + 0,44 $r = 0,6$ à $0,8$	4,9 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr a	Lison et al. (1994)

	[1 – 4 690] Sels	[1,6 – 666]			
35	DS 433 [13 – 6 819] FS 383 [17 – 10 767] Métal	DSFP 175 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr [15,7 – 2 244] FSFP 162 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr [13,1 – 1 534]			
10	DS 9 [2 – 127] FS 19 [1 – 203] Métaux durs	DSFP 13 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr [3,1 – 87,5] FSFP 18 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr [3,0 – 85,6]			
Poudres métalliques, sels et oxydes					
82	DS 84 [2 – 7700] FS 110 [1 – 7772]	DSDP 23 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr DSFP 44 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr FSDP 45 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr FSFP 72 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr	-	-	Swennen et al. (1993)
15	DS 210 [5 – 3 652] FS 467 [23 – 7 772] Oxydes	DSFP 62 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr [21 – 491] FSFP 70 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr [13 – 2 037]	-		Lison et al. (1994)
20	non renseigné	non renseigné	Moment non renseigné [Cou] ($\mu\text{g.g}^{-1}$ cr) = 1,05 [Coa] ($\mu\text{g.m}^{-3}$) + 3,02 r = 0,76 (si les concentrations atmosphériques sont inférieures à 30 $\mu\text{g.m}^{-3}$) Oxydes seuls	5,6 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr ^a	Fujio et al. (2009)

[Cou] : concentration urinaire de cobalt ; [Coa] : concentration atmosphérique de cobalt ; MA : moyenne arithmétique ; MG : Moyenne géométrique ; FS : fin de semaine ; DS : début de semaine
a valeur déterminée à partir de l'équation de régression rapportée dans la publication
b valeur déterminée à partir du graphique de la publication

Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Le rapport d'expertise collective du CES VLEP sur les composés du cobalt propose une VLEP-8h pragmatique pour les composés du cobalt, hors métaux durs, de 2,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Le CES a estimé que les preuves de cancérogénicité des composés du cobalt (à l'exception du cobalt en association avec le carbure de tungstène) sont limitées et que les relations dose-réponse pour cet effet sont incertaines. Le CES VLEP a donc décidé d'établir une VLEP-8h pragmatique sur un autre effet que le cancer (atteinte du système respiratoire).

En ce qui concerne les relations entre les effets biologiques et les concentrations des IBE du cobalt, les effets biologiques étudiés sont les troubles hématologiques (modifications de la formule sanguine) et endocriniens (fonction thyroïdienne) et pulmonaires.

Le lien de causalité entre des modifications de la formule sanguine et le cobalt n'est pas évident puisqu'ils peuvent être également observés chez l'individu non exposé. De plus, les études expérimentales ont montré une tendance à la polyglobulie. Les modifications de la formule sanguine en rapport avec le cobalt ne peuvent donc pas être retenues pour établir la VLB. Les résultats des études sur la toxicité thyroïdienne sont également hétérogènes et ne permettent pas de construire une VLB sur ce type d'effet. Selon Finley et al. (2012), certains auteurs rapportent que des troubles thyroïdiens sont observés chez des patients traités par cobalt (apparition de goitres) et que des données expérimentales ont mis en évidence une diminution de l'intégration de l'iode par la thyroïde et des modifications du tissu thyroïdien.

Un effet sur la fonction respiratoire est évoqué au travers des différentes études, cependant, les co-expositions aux poussières d'autres métaux peuvent aussi être à l'origine des mêmes effets.

Enfin, d'autres effets biologiques ont aussi été observés chez des ouvriers exposés au cobalt mais les études ne rapportaient pas de résultats sur la mesure d'IBE et ne sont donc pas exploitables pour construire une VLB. Selon Finley et al. (2012), parmi ces troubles sont retrouvés entre autre des cardiomyopathies des effets neurologiques.

Des études ont permis d'établir des corrélations entre les concentrations atmosphériques et les concentrations sanguines ou urinaires de cobalt. Pour l'étude des concentrations urinaires de cobalt hors association aux métaux durs en fonction des concentrations atmosphériques, seules les publications de Nemery et al. (1992) et Lison et al. (1994) ont pu être retenues. L'étude de Nemery et al. (1992) permet de déterminer graphiquement une concentration urinaire de cobalt en fin de semaine et fin de poste d'environ $5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine correspondant à une exposition au cobalt métallique au niveau de la VLEP-8h proposée par le CES VLEP de $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Ce résultat est confirmé par les travaux de Lison et al. (1994) qui permettent d'estimer les concentrations urinaires en cobalt en utilisant l'équation de régression établie pour une exposition à un ensemble de composés du cobalt (sels, métaux et métaux durs⁸). Selon Lison et al. (1994) les concentrations urinaires de cobalt mesurées en fin de poste sont peu corrélées aux concentrations atmosphériques lorsqu'il s'agit d'expositions à des oxydes de cobalt. Ce qui a été remis en cause par l'étude de Fujio et al. (2009) qui montrait une corrélation assez forte ($r = 0,76$) lorsque la concentration atmosphérique ne dépassait pas $30 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. La concentration urinaire de cobalt calculée pour une exposition à la VLEP-8h, à partir de l'équation de régression est de $5,6 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine.

Au regard du nombre restreint d'études décrivant des expositions à des composés de cobalt sans association à des métaux durs et de leurs limites (niveaux de concentrations atmosphériques souvent supérieurs à la VLEP), il a été jugé souhaitable d'essayer d'estimer également la concentration urinaire pour des expositions à des composés du cobalt en association avec du carbure de tungstène à titre de comparaison.

A même exposition, les concentrations urinaires calculées à partir des équations de régression pour des expositions au cobalt sous forme de métaux durs (en fin de semaine et fin de poste) sont inférieures à celles calculées pour des expositions au cobalt seul (Alexandersson et al., 1988 ; Ichikawa et al. 1995 ; Linnainmaa et al. 1997 ; Scansetti et al. 1985)⁹. Il est à noter qu'en début de semaine et fin de poste la concentration calculée est inférieure (Scansetti et al. 1985), ce qui laisse supposer une augmentation des concentrations au cours de la semaine de travail.

La question de la solubilité des composés auxquels les travailleurs sont exposés peut se poser lors du calcul de ces concentrations urinaires.

Les études de terrain de Nemery 1992 et Lison 1994 ont donc permis de proposer une VLB égale à $5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine sur la base d'une exposition aux composés du cobalt hors association aux métaux durs à hauteur de $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (VLEP-8h recommandée par le

⁸ Il est à noter que dans l'étude de Lison et al. (1994) seul 8 % des résultats portaient sur des travailleurs (10 sur un total de 117) exposés aux métaux durs, influençant peu les résultats pour les autres expositions (cobalt métallique et sels).

⁹ Outre l'étude de Scansetti et al. (1994) qui laisse supposer une forte absorption cutanée ou orale, l'ordonnée à l'origine de l'équation rapportée est très élevée par rapport à celles rapportées dans d'autres études.



CES VLEP). Cette valeur ne peut pas être appliquée aux expositions au cobalt lorsque celui-ci est associé aux carbures de tungstène.

L'étude française ENNS, en population générale, peut-être retenue pour définir une valeur biologique de référence. La concentration de cobalt dans les urines, correspondant au 95^{ème} percentile de la distribution dans cette étude est de 1,1 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine sans distinction du sexe, de 1,45 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ou 1,95 $\mu\text{g.L}^{-1}$, chez la femme et 0,6 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ou 0,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez l'homme (Fréry et al. 2011). Les concentrations arrondies à 1,5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ou 2 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez la femme et 0,6 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine et 0,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez l'homme sont retenues comme valeurs biologiques de référence.

Conclusions de l'expertise collective

Les valeurs biologiques proposées pour le suivi de l'exposition au cobalt sont :

cobalt urinaire en fin de semaine et fin de poste

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h (2,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$) : **5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine**

Cette valeur s'applique au cobalt sous forme de poudres métalliques, aux sels et aux oxydes.

Elle ne s'applique pas aux expositions au cobalt associé au carbure de tungstène.

Valeurs biologiques de référence :

- 1,5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ou 2 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (femme)
- 0,6 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ou 0,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (homme)

Modalité de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats

Les dosages de cobalt réalisés dans des urines prélevées en fin de poste et fin de semaine de travail reflètent les expositions moyennes de la semaine. Selon certains auteurs, la concentration d'équilibre étant atteinte au bout de 30 jours d'exposition, il est conseillé de réaliser des prélèvements à distance de longues périodes d'absence.

Les prélèvements ne nécessitent pas de matériel particulier (flacons en polyéthylène ou polypropylène). Ils doivent en revanche être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains de manière à limiter le risque de contamination des échantillons.

Pour la mesure du cobalt, aucun conservateur ne doit être ajouté aux échantillons. Ils peuvent être conservés à 4°C avant analyse mais celle-ci doit se faire préférentiellement dans les 15 jours suivant le prélèvement.

L'analyse des résultats devra tenir compte de facteurs d'influence tels que le port de certains types de prothèses et les différences homme/femme.

Biométrie**Cobalt urinaire**

Contrôle qualité interlaboratoire	Faculty of health and medical sciences, University of Surrey (UK) : TEQUAS		
	Institut scientifique de santé publique (Belgique) : Quality Control Belgium		
	Institute and out-patient clinic for occupational, social and environmental medicine of the University Erlangen-Nuremberg (Allemagne) : G-EQUAS		
	Institut national de santé publique du Québec, Centre de toxicologie : PCI		

	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Technique d'analyse	Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique	Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence	Voltampérométrie de redissolution anodique d'impulsions différentielles
Limite de détection	0,1 µg.L ⁻¹	0,02 µg.L ⁻¹	0,2 µg.L ⁻¹
Limite de quantification	Non renseigné	0,06 µg.L ⁻¹	Non renseigné
Fidélité		Non Renseigné	
Justesse		Non renseigné	
Etalon de référence	Standard commercial		Non renseigné
Références		Goullé et al. 2005	Heinrich et al. 1984

Rapport d'expertise collective

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail

Cr : créatinine

DS : début de semaine

DSFP : début de semaine et fin de poste

EKA : Expositionsäquivalente für Krebserzeugende Arbeitsstoffe

FS : fin de semaine

FSDP : fin de semaine et début de poste

FSFP : fin de semaine et fin de poste

GT : groupe de travail

IBE : indicateurs biologiques d'exposition

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

IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

LOAEL : dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)

LOD : limite de détection (limit of detection en anglais)

LOQ : limite de quantification (limit of quantification en anglais)

MA : moyenne arithmétique

Med : médiane

MG : Moyenne géométrique

MSFP : milieu de semaine et fin de poste

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

OSHA : Occupational Safety and Health Agency

PM : poids moléculaire

ppm : parties par millions

PST : Plan Santé au Travail

SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques en français)

VBR : valeur biologique de référence

VLB : valeur limite biologique

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

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), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

La recommandation d'un suivi biologique de certaines substances en milieu professionnel et des valeurs biologiques associées à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) fait partie de cette mission. En fonction de l'agent chimique considéré et des données scientifiques disponibles les valeurs biologiques recommandées n'ont pas la même portée.

Une **valeur limite biologique** (VLB) correspond à la valeur limite pour les indicateurs biologiques jugés pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail.

Pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera déterminée au mieux à partir d'une relation avec un effet jugé critique (VLB basée sur un effet sanitaire). L'effet sanitaire sera le plus souvent celui à partir duquel la VLEP-8h a été établie. A défaut, la valeur sera donnée par la concentration moyenne correspondant à une exposition à la VLEP-8h dans l'examen de la corrélation directe entre la concentration de l'IBE et la concentration atmosphérique de la substance étudiée (VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h).

Dans le cas des substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet, lorsque l'information scientifique disponible permet de faire une évaluation quantitative de risque, les VLB seront exprimées sous forme d'une échelle de 3 concentrations correspondant aux excès de risque individuel (ERI) 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} (VLB basées sur des niveaux de risque). Pour les substances cancérogènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Elles n'auront pas pour objectif de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas de risque sanitaire, mais permettront aux préventeurs de disposer d'outils afin de limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Les **valeurs biologiques de référence** (VBR) peuvent être définies sur la base de valeurs retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée. Ces valeurs ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition et/ou d'effet mesurés chez des professionnels exposés. Les VBR, pour les indicateurs biologiques d'exposition sont construites préférentiellement à partir de données de population générale (imprégnation hors de toute exposition professionnelle à l'agent chimique considéré). D'autre part, les VBR, pour les indicateurs biologiques d'effet sont construites préférentiellement à partir de données de professionnels non exposés au polluant considéré (caractéristiques physiologiques similaires à la population cible).

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des IBE retenus sont également renseignées. L'objectif n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques (limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...).

1 Identification de la substance

1.1 Composés insolubles

Nom	Cobalt	Oxydes de cobalt	Sulfure de cobalt
N° CAS	7440-48-4	1307-96-6 1308-04-9 1308-06-1	1317-42-6
N° EINECS	231-158-0	215-154-6 215-156-7 215-157-2	215-273-3
Formule brute	Co	CoO Co ₂ O ₃ Co ₃ O ₄	CoS
Solubilité	Insoluble dans l'eau et les solvants organiques	<u>Oxyde cobalteux</u> : insoluble dans l'eau et les solvants organiques	Insoluble dans l'eau Peu soluble dans les acides forts
VLEP 8h (mg.m ⁻³) (IFA, 2012)	Autriche : 0,1 Belgique : 0,02 Espagne : 0,02 Etats-Unis : 0,02 Etats-Unis : 0,1 Etats-Unis : 0,05 Hongrie : 0,1 Québec : 0,02 Suède : 0,05 Suisse : 0,1 Pays-Bas : 0,02 Royaume-Uni : 0,1	Voir Cobalt	Voir Cobalt
Classification CMR/CIRC	Non/2B	Non/Voir Cobalt	Non/Voir Cobalt

Nom	Carbonyle de cobalt	Phosphate de cobalt	Carbonate de cobalt
N° CAS	10210-68-1	13455-36-2	513-79-1
N° EINECS	233-514-0	236-655-6	208-169-4
Formule brute	C ₈ O ₈ Co ₂	Co ₃ (PO ₄) ₂	CoCO ₃
Solubilité	Insoluble dans l'eau	Très peu soluble dans l'eau	Pratiquement insoluble dans l'eau
VLEP 8h (mg.m ⁻³) (IFA, 2012)	Autriche : 0,1 Belgique : 0,1 Danemark : 0,1 Espagne : 0,1 France (INRS) : 0,1 Québec : 0,1	Voir Cobalt	Voir Cobalt
Classification CMR/CIRC	Non/Voir Cobalt	Non/Voir Cobalt	Non/Voir Cobalt

1.2 Composés solubles

Nom	Hydrate de cobalt	Chlorure de cobalt	Sulfate de cobalt	Nitrate de cobalt	Hydro-carbonyle de cobalt
N° CAS	12016-80-7	1332-82-7 7646-79-9	10124-43-3	10141-05-6	16842-03-8
N° EINECS	234-614-7	231-589-4	233-334-2	233-402-1	NR
Formule brute	CoO(OH)	CoCl ₂	CoSO ₄	Co(NO ₃) ₂	C ₄ HCoO ₄
solubilité	Très soluble dans l'eau (206 mg/100ml à 25°C)	Soluble dans l'eau à 45 mg/100 ml à 20°C	Soluble dans l'eau (36,2 mg/100 ml à 20°C)	Soluble dans l'eau Très soluble dans l'acide nitrique	NR
VLEP 8h (mg.m ⁻³) (IFA, 2012)	Voir Cobalt	Voir Cobalt	Voir Cobalt	Voir Cobalt	Belgique : 0,1 Danemark : 0,1 Espagne : 0,1 France : 0,1 circulaire 1995 Québec : 0,1 Pays-Bas : 0,1
Classification CMR/CIRC	Non/Voir Cobalt	Oui/Voir Cobalt	Oui/Voir Cobalt	Non/Voir Cobalt	Non/Voir Cobalt

2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause

Les données sont essentiellement des données humaines ; lorsqu'elles ne le sont pas ceci est précisé dans le texte.

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 composés du cobalt responsables d'expositions professionnelles peuvent prendre plusieurs formes :

- composés insolubles ;
- sels solubles ;
- mélange de composés de différente solubilité ;
- de cobalt associé à du carbure de tungstène, communément dénommé « 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 VLB spécifique pour chacun des cas pourra être proposée le cas échéant.

Cette distinction est d'autant plus pertinente que le CIRC classe les composés du cobalt différemment en fonction de leur nature. En effet, le cobalt en association avec du carbure de tungstène est classé cancérigène probable (2A), alors que le cobalt métallique est classé cancérigène possible (2B).

2.1 Absorption

2.1.1 Cutanée

La littérature n'est pas très précise concernant l'absorption cutanée de cobalt, mais il semble qu'en dehors des composés solubles du cobalt, l'absorption cutanée soit faible en comparaison avec l'inhalation ou l'ingestion.

Une augmentation du taux moyen de cobalt urinaire par un facteur de 10 a été rapportée par Scansetti et al. (1994) suite à une exposition cutanée de quatre hommes volontaires. Les hommes plaçaient leur main droite dans une boîte remplie de poussière de métal dur (5 à 15% de cobalt, 95 à 85% de carbure de tungstène) pendant 90 minutes. La concentration du cobalt urinaire est restée élevée pendant 48 à 60 heures après la fin de l'exposition (Scansetti et al. 1994).

Il est à noter que l'ACGIH ne mentionne pas un passage cutanée significatif alors que la Commission MAK a attribué une mention peau au cobalt et à ses composés (ACGIH, 2012 ; Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2012).

2.1.2 Pulmonaire

Les particules de cobalt inhalées sont déposées dans les voies respiratoires supérieures et inférieures. Le dépôt dans les voies respiratoires est conditionné par la taille des particules, celle-ci détermine leur potentiel de sédimentation, de diffusion et de précipitation électrostatique. Les grosses particules (diamètre supérieur à 2 µm) se déposent dans les voies respiratoires supérieures où la vitesse du flux de l'air et la géométrie des voies aériennes contribuent à leur inertie. Les particules plus petites échappent à cette inertie et poursuivent leur chemin vers les voies respiratoires inférieures où elles peuvent subir une sédimentation,

une diffusion et une précipitation électrostatique. La fraction déposée dans les voies respiratoires supérieures pour les particules de diamètre supérieur à 2 µm varie selon l'âge, la taille et le débit respiratoire.

Les particules de cobalt déposées dans les voies respiratoires peuvent être absorbées dans le sang après dissolution ou transférées mécaniquement vers le tractus gastro-intestinal par l'action mucociliaire et la déglutition (ATSDR, 2004). Le transfert gastro-intestinal des particules de cobalt dépend de leur taille et leur solubilité.

Chez l'Homme, le dépôt des particules d'oxydes de cobalt varie de 50 % à 75 % de la dose inhalée, respectivement pour des particules de diamètre de 0,8 µm et de 1,7 µm de diamètre (Foster et al. 1989). Il a été déterminé dans la même étude que le ratio transfert TGI/clairance était de 5/1 pour les particules de diamètre aérodynamique (DAD) compris entre 0,8 et 1,7 µm.

2.1.3 Digestive

L'absorption digestive du cobalt varie considérablement (18 à 97 %) en fonction de la nature du composé et de l'état nutritionnel (ATSDR, 2004). Il semblerait que l'absorption soit plus importante chez les femmes que chez les hommes et que l'anémie favoriserait significativement l'absorption du cobalt (31 à 71 % chez les anémiés, 18 à 44 % chez les contrôles).

Par ingestion, les composés insolubles du cobalt sont généralement moins bien absorbés que les composés solubles. Il est probable que le respect des règles d'hygiène au poste de travail influence l'absorption digestive des composés, en particulier solubles, de cobalt (transfert mains-bouche) (Christensen, 1995).

2.2 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 professionnellement exposés, la plus grande concentration de cobalt étant retrouvée dans le foie (concentrations environ 5 fois supérieures à celles du reste de l'organisme) (ATSDR, 2004). Selon Franchini et al. (1994), des études ont démontré que le cobalt s'accumulait dans le cortex rénal à un niveau équivalent ou supérieur à celui retrouvé dans le foie.

Certaines données obtenues chez l'humain rapportent une forte rétention pulmonaire des particules de cobalt. Ainsi, 6 mois après l'arrêt d'une exposition, en moyenne 40 % des particules (de DAD compris entre 0,8 et 1,7 µm) seraient retenus au niveau pulmonaire, alors que 3 mois après l'arrêt de l'exposition cette proportion atteint en moyenne 70 %, (ATSDR, 2004). 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 (ATSDR, 2004).

Dans une étude réalisée chez des travailleurs exposés au cobalt dans une industrie de métaux durs, Alexandersson et al. (1988) rapportent que les concentrations de cobalt dans le sang diminueraient de 20 % dans les 2 jours suivant l'arrêt de l'exposition pour des travailleurs fortement exposés (0,09 mg.m⁻³) et 9 % chez des travailleurs moins exposés (0,01 mg.m⁻³). Les concentrations de cobalt dans le sang diminueraient de 51 % en moyenne dans les 4 semaines suivant l'arrêt de l'exposition. Aucune demi-vie n'a été identifiée dans la littérature concernant les composés du cobalt hors métaux durs.

2.3 Métabolisation

Le cobalt est un élément essentiel du fait de la composition de la cyanocobalamine (vitamine B12) (Vouk, 1986 cité dans ATSDR, 2004). 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).

2.4 Excrétion

Le cobalt peut être excrété par l'urine ou par les fèces (Lison et al. 1994).

Christensen (1995) rapporte une seule phase d'élimination avec une demi-vie d'environ 20 heures pour l'excrétion urinaire du cobalt après exposition à des sels solubles.

L'élimination du cobalt après exposition par inhalation à des composés insolubles serait affectée par la durée 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) (ATSDR, 2004 ; Foster et al. 1989).

Suite à une exposition à des composés insolubles de cobalt (poussières métalliques associées ou non au carbure de tungstène, oxydes et sels insolubles), la concentration de cobalt dans les urines augmente pour atteindre un pic 5 à 10 heures après le début de l'exposition et l'excrétion urinaire suivrait 3 phases. La première phase d'élimination correspondrait à la clairance des particules déposées au niveau trachéo-bronchique. Dans l'étude de Mosconi et al. (1994), cette première demi-vie a été calculée individuellement pour 12 professionnels exposés et était comprise entre 40 et 60 heures. Une diminution de l'excrétion est observée dans les jours suivants. La seconde phase aurait une demi-vie comprise entre 10 et 78 jours et correspondrait à la clairance des particules déposées au niveau du poumon par les macrophages. Enfin, une troisième phase (10 à 15 % du cobalt inhalé) de clairance pulmonaire présenterait une demi-vie d'une année (ATSDR, 2004).

Foster et al. (1989) rapportent dans une étude sur volontaires qu'environ 40 % de la charge pulmonaire d'oxyde de cobalt inhalé a été retrouvée 6 mois après l'exposition (cf 2.2). Lors de la première semaine, environ 17 % de la charge pulmonaire initiale a été éliminée (la majorité a été évacuée mécaniquement vers le tractus gastro-intestinal et excrété dans les selles). 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).

Alexandersson et al. (1988) rapportent que les concentrations urinaires de cobalt (métaux durs) diminueraient de 68 % dans les 2 jours suivant l'arrêt de l'exposition (pour des travailleurs fortement exposés selon l'auteur, soit $0,09 \text{ mg.m}^{-3}$). Cette diminution serait moindre chez des travailleurs plus faiblement exposés ($0,01 \text{ mg.m}^{-3}$). Dans cette étude, les concentrations urinaires de cobalt avaient diminué en moyenne de 66 % en 1 mois (travailleurs fortement et faiblement exposés).

Mosconi et al. (1994) indiquent que la cinétique d'élimination du cobalt (poussières métalliques) pourrait dépendre de la chronicité de l'exposition. En effet, les auteurs rapportent la troisième phase très lente d'élimination chez les professionnels exposés de façon chronique, alors que cette phase d'élimination n'est pas retrouvée dans un groupe qui a été occasionnellement exposé au même environnement de travail (élimination plus lente chez les personnes exposés chroniquement).

Enfin, Scansetti et al. (1985) ont mesuré qu'après 30 jours de vacances, les concentrations urinaire de cobalt mesurées avant la première journée de travail chez les travailleurs exposés au cobalt (métaux durs) n'étaient pas significativement différentes de celles mesurées chez les travailleurs non exposés. Après le retour au poste de travail, les concentrations urinaires chez les travailleurs exposés augmentent chaque semaine puis atteignent un plateau après 4

semaines d'exposition. Les auteurs indiquent qu'après 1 mois d'exposition professionnelle, la durée d'un week-end n'est plus suffisante pour un retour aux concentrations de base.

3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique

3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
Cobalt	Urine
Cobalt	Sang

3.1.1 Informations générales

Nom	COBALT SANGUIN	
Autres substances produisant cet IBE	Aucune	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<p>- <u>Etudes de terrain</u> :</p> <p>Ensemble de formes (métaux durs, cobalt métal, sels, oxydes)</p> <p style="text-align: right;">FSFP 1 µg.L⁻¹ (Med) [< 0,5 – 32] DSFP 11 µg.L⁻¹ (Med) FSFP 13 µg.L⁻¹ (Med)</p> <p>- <u>Etudes sur volontaires</u> : non renseigné</p>	
Facteur de conversion	PM : 59 1 µg.L ⁻¹ = 0,017 µmol.L ⁻¹ 1 µmol.L ⁻¹ = 59 µg.L ⁻¹	
Concentrations dans la population générale	Non renseigné	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2012)	USA - ACGIH	Pour une exposition au cobalt et composés inorganiques : 1 µg.L ⁻¹ FSFP (ACGIH, 2001)
	USA – OSHA	Non renseigné
	Québec – IRSST	Pour une exposition au cobalt et composés inorganiques : Cobalt sanguin : 1 µg.L ⁻¹ en fin de poste et fin de semaine (IRSST 2012)
	Finlande - FIOH	Non renseigné
	Allemagne - DFG	Non renseigné

Nom	COBALT URINAIRE			
Autres substances produisant cet IBE	Aucune			
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	- <u>Etudes de terrain</u> :			
	Métaux durs	FSDP 2,4 µg.L ⁻¹ (MG) FSFP 2,3 µg.L ⁻¹ (MG) MSFP/FSFP 37 µg.L ⁻¹ (MA) [1 – 392] MSFP/FSFP 7 µg.g ⁻¹ cr (MA) [0,7 – 27]		
	Cobalt métallique	DSFP 174 µg.g ⁻¹ cr (Med) [16 – 2 244] FSFP 162 µg.g ⁻¹ cr (Med) [13 – 1 534] FSFP 4 µg.g ⁻¹ cr (Med) [0,3 – 204]		
	Ensemble de formes (métaux durs, cobalt métal, sels, oxydes)	DSFP 175 µg.g ⁻¹ cr (Med) [16 – 2 244] FSFP 162 µg.g ⁻¹ cr (Med) [13 – 1,534]		
	- <u>Etudes sur volontaires</u> : non renseigné			
Facteur de conversion	PM : 59 1 µg.L ⁻¹ = 0,017 µmol.L ⁻¹ 1 µmol.L ⁻¹ = 59 µg.L ⁻¹ 1 µg.g ⁻¹ cr = 1,92 µmol.mol ⁻¹ cr 1 µmol.mol ⁻¹ = 0,52 µg.g ⁻¹ cr			
Concentrations dans la population générale	USA-NHANES ¹⁰ 2012 (1 406 personnes en population générale) - 95 ^{ème} percentile : 1,3 µg.L ⁻¹ ou 1,2 µg.g ⁻¹ cr (total) ; 1 µg.L ⁻¹ ou 0,8 µg.g ⁻¹ cr (hommes) ; 1,5 µg.L ⁻¹ ou 1,5 µg.g ⁻¹ cr (femmes) France ENNS ¹¹ 2006-2007 (1 991 personnes en population générale) - 95 ^{ème} percentile : 1,4 µg.L ⁻¹ ou 1,1 µg.g ⁻¹ cr (total) ; 0,7 µg.L ⁻¹ ou 0,6 µg.g ⁻¹ cr (hommes) ; 2 µg.L ⁻¹ ou 1,5 µg.g ⁻¹ cr (femmes)			
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2012)	USA - ACGIH	Pour une exposition au cobalt et composés inorganiques à l'exception des oxydes : 15 µg.L ⁻¹ FSFP (ACGIH, 2001)		
	USA – OSHA	Non renseigné		
	Allemagne - DFG	Pour une exposition au cobalt métal et composés : Atmosph. (mg.m ⁻³)	EKA Urine (µg.L ⁻¹)	
		0,01	6	
		0,025	15	
		0,05	30	
0,1		60		
0,5	300			

¹⁰ National Health and Nutrition Examination Survey

¹¹ Etude nationale nutrition santé

		Pas de précision moment de prélèvement (Angerer, 2012)
	Québec - IRSST	Pour une exposition au cobalt et composés inorganiques : 15 µg.L ⁻¹ (255 nmol.L ⁻¹) FSFP (IRSST, 2012)
	Finlande - FIOH ¹²	Pour une exposition au cobalt et composés inorganiques : 35 µg.L ⁻¹ FSFP (FIOH, 2010)

FSDP : fin de semaine et début de poste ; FSFP : fin de semaine et fin de poste ; MSFP : milieu de semaine et fin de poste ; MA : moyenne arithmétique ; EKA : Expositionsäquivalente für Krebserzeugende Arbeitsstoffe (équivalents de l'exposition aux agents cancérigènes)

3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition identifiés

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
Cobalt	Sang	Spécifique d'une exposition au cobalt Pas d'influence du tabagisme Méthodes d'analyse reproductibles et sensibles	Pas de corrélation entre les concentrations de cobalt dans le sang et des oxydes de cobalt (Lison et al. 1994) La relation avec les effets sur la santé n'est pas décrite Prélèvements invasifs Risque de contamination des échantillons
Cobalt	Urine	Spécifique d'une exposition au cobalt Bonnes corrélations entre les concentrations de cobalt dans l'urine et dans l'air (dépend du type de composé). Méthodes d'analyse reproductibles et sensibles Pas de corrélation significative entre le statut tabagique et la cobalturie	Grande variabilité interindividuelle Résultats divergents concernant la relation avec les expositions (jours précédents vs semaine précédente) La relation avec les effets sur la santé n'est pas décrite Pas de corrélation entre les concentrations de cobalt dans l'urine et des oxydes de cobalt (Lison et al. 1994) Risque de contamination des échantillons

3.1.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles

Certaines études avaient pour objectif de mettre en relation des concentrations sanguines de cobalt avec les concentrations atmosphériques. Les corrélations sont plus ou moins fortes ($r = 0,4$ à $0,8$), mais aucune étude publiée ne rapporte d'équation de régression entre les concentrations atmosphériques et sanguines.

Par ailleurs, outre le fait que cet IBE nécessite des prélèvements invasifs, il ne semble pas présenter plus d'avantages que le cobalt urinaire (spécificité, sensibilité). Il n'a pas non plus été identifié dans la littérature d'éléments pertinents permettant de relier les concentrations

¹² Suite à une modification, la valeur recommandée par le FIOH est 130 nmol.L⁻¹ soit 7,7 µg.L⁻¹ (2015)

sanguines de cobalt avec d'éventuels effets sur la santé. Ainsi il n'a pas été jugé pertinent de recommander cet IBE dans le cadre du suivi des expositions professionnelles.

Un certain nombre d'études portent sur le suivi biologique du cobalt urinaire en milieu professionnel. De grandes variations interindividuelles dans la concentration de cobalt urinaire ont pu être observées. Cela peut être dû à l'absorption orale ou cutanée qui n'aurait pas été contrôlée (Scansetti et al. 1994 ; Linnaimaa et al. 1997).

Les concentrations urinaires de cobalt dans l'urine seraient bien corrélées avec les concentrations atmosphériques de cobalt sous forme de métaux, sels et métaux durs notamment (Alexandersson et al. 1988 ; Ichikawa et al. 1985 ; Lison et al. 1994 ; Scansetti et al. 1985).

Il existe suffisamment de données de la littérature pour proposer le suivi du cobalt urinaire comme indicateur biologique des expositions au cobalt.

3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles

La littérature mentionne certains effets liés à l'exposition aux composés du cobalt comme notamment l'hématotoxicité et les effets thyroïdiens mais l'hétérogénéité des résultats retrouvés ne permet pas de recommander ou d'identifier un indicateur d'effet pertinent pour un suivi biologique.

4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié

Finley et al. (2012) ont réalisé une revue exhaustive des effets systémiques du cobalt recensés dans la littérature scientifique en considérant les effets communs à l'Homme et à l'animal.

Les auteurs rapportent l'action stimulante du cobalt sur l'érythropoïèse, action utilisée pour des traitements de l'anémie. Ils indiquent que certaines études rapportaient l'apparition de goîtres chez les patients traités au cobalt et des modifications de la fonction thyroïdienne dans des études expérimentales (diminution de la prise en charge de l'iode par la thyroïde, modifications histopathologiques de la glande thyroïdienne), montrant un potentiel effet thyroïdien du cobalt.

Les auteurs indiquent que d'anciennes études montrent des polyglobulies chez des patients dialysés, études inutilisables dans le cadre d'une évaluation chez des travailleurs. En revanche, chez des adultes en bonne santé il a pu être mis en évidence dans plusieurs études des diminutions de certains paramètres sanguins (hématocrite, concentrations érythrocytaires, volume globulaire moyen, etc.). Dans les études expérimentales, ce sont plutôt des polyglobulies qui sont mises en évidence. Il existe donc des incertitudes sur le mécanisme d'action d'un potentiel hématotoxique du cobalt.

Les auteurs rapportent également que des cardiomyopathies ont été mises en évidence dans des études chez l'animal (hypertrophie cardiaque, augmentation de la taille des myocytes). Cet effet a donc été considéré par les auteurs comme un effet spécifique de l'exposition au cobalt. Il ne semble pas que cet effet ait cependant été étudié chez des professionnels exposés au cobalt.

Finley et al. (2012) rapportent des effets neurologiques du cobalt mis en évidence dans des situations accidentelles qui ne seront pas rapportées ici.

De potentiels effets reprotoxiques ont été mis en évidence chez l'animal, mais ils n'ont pas été étudiés chez l'Homme.

Par ailleurs, ce rapport reprend les études présentées dans le rapport VLEP lorsqu'il était précisé dans ce dernier que des concentrations de biomarqueurs du cobalt avaient pu être mesurées dans des études chez les travailleurs. Cela ne concerne pas d'effets systémiques, mais l'irritation et les effets respiratoires qui n'ont pas été étudiés dans la revue de Finley et al.

Enfin, Finley et al. (2012) ont également utilisé un modèle toxicocinétique à base physiologique publié dans la littérature pour calculer des concentrations chez l'animal à partir de doses repères identifiées dans des études expérimentales, pour différents effets. Ce même modèle, ajusté pour des paramètres humains, leur a également permis de calculer des concentrations équivalentes Homme à partir des études expérimentales.

4.1.1 Fonction respiratoire

Swennen et al. (1993) ont mené une étude chez 82 travailleurs dans une raffinerie de cobalt (exposition au cobalt sous forme de poudres métalliques, sels et oxydes). La durée moyenne des expositions des professionnels était de 8 ans (4 mois à 39 ans). Des examens cliniques et

des mesures de la fonction respiratoire ont été réalisés. Les concentrations sanguines de cobalt ont été mesurées dans des prélèvements avant et après le poste de travail, le lundi et le vendredi. Aucune altération significative de la fonction respiratoire (volume pulmonaire, performances respiratoires, capacités respiratoires) n'a été retrouvée chez les professionnels exposés par rapport au groupe contrôle. Aucune anomalie pulmonaire n'a été observée par radiographie des poumons chez les professionnels exposés. Les médianes des concentrations urinaires en début de poste sont respectivement égales à 22,9 et 44,9 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr le lundi et le vendredi et 44,1 et 72,4 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr en fin de poste. Une relation dose-réponse aurait été retrouvée entre les concentrations urinaires de cobalt et la prévalence des dyspnées chez les professionnels exposés mais les résultats ne sont pas présentés dans la publication.

Une étude de **Nemery et al. (1992)** porte sur 195 travailleurs répartis dans 10 ateliers de polissage de diamant (cobalt métal). Des prélèvements atmosphériques ont été réalisés individuellement sur quasiment toute la durée du poste (le jeudi) et des prélèvements urinaires ont été réalisés en fin de poste (milieu ou fin de semaine). 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) ; DEM₂₅₋₇₅ (Débit expiratoire maximum entre 25 et 75% de la CV) ; et DEP (Débit de pointe)

Les niveaux de VEMS ($p < 0,01$), CVF ($p < 0,05$), DEM₂₅₋₇₅ ($p < 0,05$), 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 de ceux du groupe témoin.

Les concentrations atmosphériques et urinaires sont présentées dans le tableau ci-dessous en séparant les travailleurs « faiblement » exposés des travailleurs « fortement » exposés.

n	Concentrations atmosphériques ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) moyenne arithmétique [min – max]	n	Concentrations urinaires ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr) moyenne arithmétique [min – max]	n	Concentrations urinaires ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) moyenne arithmétique [min – max]
31	5,3 [0,2 – 11,2] (travailleurs faiblement exposés)	60	7,0 [0,7 – 26,5]	73	9,0 [0,1 – 34,8]
36	15,1 [0,7 – 42,8] (travailleurs fortement exposés)	77	20,5 [2,3 – 75,0]	88	25,2 [2,0 – 75,0]

Verougstraete et al. (2004) ont mené une étude entre 1988 et 2001, chez 122 ouvriers, fumeurs et non-fumeurs, travaillant dans une usine Belge qui produit des poudres de cobalt, des oxydes de cobalt et des sels de cobalt. Ils ont comparé 3 types d'exposition au cobalt (en atmosphère sèche, en atmosphère humide et lors d'une exposition mixte), sachant que les ouvriers occupent alternativement les différents postes. Les données de la population sont : âge moyen de 43,7 ans (29,9 à 60,7 ans), en poste depuis plus de 17 ans, 40,2 % de fumeurs, 30,3 % d'ex-fumeurs. Les cobalturies en fin de semaine et fin de poste et les concentrations atmosphériques individuelles en cobalt ont été mesurées et l'estimation de la fonction pulmonaire (VC, FVC, FEV) a été effectuée le même jour. Les concentrations en cobalt urinaire retrouvées chez les ouvriers travaillant en atmosphère humide (environ 150 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créatinine) sont plus importantes comparativement aux deux autres groupes (20 à 25 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créatinine). Entre 1992 et 1994, on note une diminution des cobalturies, baisse qui est plus importante à partir de 1999. Une baisse de la FEV est reliée à une forte cobalturie, uniquement chez les fumeurs, un lien de causalité avec l'exposition au cobalt est donc impossible à établir.

Une étude de **Raffn et al. (1988)** portait sur 46 travailleurs exposés au cobalt par des pigments (peinture porcelaine). La moyenne d'âge était d'environ 39 ans (± 10 ans) et la durée moyenne d'emploi était d'environ 11 ans (2 à 25 ans). Certains effets ont été évalués par examen clinique (irritation) et examen de la fonction respiratoire (capacité vitale CV, capacité pulmonaire totale CPT, volume résiduel VR, VR/CPT, débit expiratoire de pointe DEP, volume expiratoire maximal en 1 seconde VEMS, VEMS à 50% de la capacité vitale VEMS₅₀, VEMS à 25% de la capacité vitale VEMS₂₅, etc.). Un prélèvement sanguin a été réalisé (moment non renseigné) pour le dosage du cobalt et une numération de la formule sanguine (NFS). Un prélèvement urinaire a également été réalisé (moment non précisé). Une série d'examen a été réalisée au retour d'une période de vacances (en moyenne 41 jours) et une autre série pendant une période d'activité. Lors du premier examen (retour de vacances), les concentrations sanguines de cobalt étaient 2 fois plus élevées chez les travailleurs que dans le groupe contrôle (51 travailleurs non exposés au cobalt) et des concentrations urinaires, 5 à 6 fois plus élevées. Lors du second examen, les travailleurs présentaient des concentrations sanguines 9 fois supérieures à celles des non-exposés et les concentrations urinaires 85 à 90 fois supérieures. Les auteurs ont comparés les résultats du 1^{er} examen de la fonction respiratoire des travailleurs exposés (après vacances) à ceux des travailleurs non exposés en ajustant sur le statut tabagique. Seul le VEMS₂₅ était significativement diminué chez les travailleurs exposés. Tous les autres paramètres ne différaient pas significativement entre les deux groupes. Les auteurs ont ensuite comparé les résultats des 2 examens de la fonction respiratoire des travailleurs exposés (en ajustant sur le statut tabagique). Ils rapportent que le DEP et le VEMS étaient significativement augmentés lors du second examen (en activité) et que le VEMS₅₀ et le VEMS₂₅ étaient significativement diminués. Les auteurs indiquent que les diminutions de VEMS₅₀ et VEMS₂₅ n'étaient pas successives aux augmentations des DEP et VEMS.

	Cobalt sang (nmol.L ⁻¹)	Cobalt sang (µg.L ⁻¹)	Cobalt urine (nmol.L ⁻¹)	Cobalt urine (µg.L ⁻¹)	Cobalt urine (nmol.mol ⁻¹ cr)
Moyenne (min – max)					
Contrôles (n = 51)	4,04 (< 1,7 – 10,2)	0,24 (<0,1-0,6)	16,0 (< 1,7 – 234)	0,94 (<0,1-13,8)	1,53 (< 1,7 – 20,6)
Travailleurs exposés (n = 46) 1 ^{er} examen	8,05 (1,7 – 22,1)	0,47 (0,1-1,3)	81,6 (< 1,7 – 22,1)	4,81 (<0,1-1,3)	8,82 (< 1,7 – 65,2)
2 ^{ème} examen	36,7 (3,4 – 407)	2,16 (0,2-24,0)	1 308 (37,4 – 14 397)	77,2 (2,2-849,4)	141,8 (4,04 – 2 776)

4.1.2 Hématotoxicité

Dans l'étude de **Raffn et al. (1988)** précédemment citée, les auteurs ont comparé les résultats de la NFS entre le 1^{er} examen et le second chez les travailleurs exposés. Ils rapportent une diminution significative ($p < 0,01$) de **l'hématocrite** (0,41 à 0,4) et du **volume globulaire moyen** (93,2 à 92,0 fL). Les concentrations en hémoglobine et érythrocytaires étaient diminuées mais la différence n'était pas significative ($0,07 < p < 0,12$).

Dans l'étude de **Sweenen et al. (1993)** précédemment citée, certains paramètres biologiques ont également été mesurés. L'étude montre des anomalies de la formule sanguine chez les professionnels exposés, avec une augmentation significative des concentrations en globules blancs par rapport au groupe contrôle et une baisse significative des concentrations en érythrocytes et en hémoglobine et de l'hématocrite (les volumes globulaires moyen, teneur corpusculaires moyennes de l'Hb, la concentration corpusculaire moyenne en Hb et la concentration plaquettaire n'étaient pas modifiées).

		Non exposés (n = 82)	Travailleurs exposés (n = 82)
Co urine DSFP ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr)	Moyenne géométrique (min – max)	toutes les valeurs sont inférieures à 2	52,9 (2,66 – 2 245)
Co urine FSFP ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr)			69,8 (1,56 – 2 038)
Co sang DSFP ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		toutes les valeurs sont inférieures à 2	11,0 (2,0 – 120,0)
Co sang FSFP ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)			12,7 (2,0 – 120,0)
Globules blancs ($10^9/\text{L}$)	Non renseigné (min – max)	6,74 (4,1 – 11,8)	8,03 (4,8 – 14,8)
Erythrocytes ($10^{12}/\text{L}$)	Moyenne arithm (min – max)	5,08 (4,49 – 5,77)	4,85 (3,96 – 5,49)
Hémoglobine (g/100 mL)		15,59 (12,7 – 17,5)	15,05 (13,7 – 17,5)
Hématocrite (%)		45,54 (40,7 – 51,1)	44,03 (39,5 – 50,4)
Volume globulaire moyen (fL)	Médiane (min – max)	90,0 (79,0 – 97,0)	90,0 (84,0 – 101,0)
Teneur corpusculaire moyenne de l'Hb (pg)		31,0 (25,0 – 34,0)	31,0 (28,0 – 35,0)
Concentration corpusculaire moyenne de l'Hb (pg/100 mL)		34,0 (31,0 – 36,0)	34,0 (33,0 – 36,0)
Plaquettes ($10^9/\text{L}$)	Moyenne arithm (min – max)	239,93 (132,0 – 421,0)	247,56 (112,0 – 390,0)

Lantin et al. (2011) ont réalisé une étude transversale portant sur 249 travailleurs de raffineries de cobalt en Belgique (exposition aux sels, oxydes et poudres de métal). Les auteurs précisent que, dans les usines investiguées, des efforts de mise en place d'équipements de protection collective et de port d'équipements de protection individuelle avaient permis de diminuer significativement les concentrations de Co mesurées dans les urines et le sang des travailleurs exposés par rapport à ce qui avait été mesuré dans l'étude de Swennen et al. en 1993. L'objectif de cette étude est de réévaluer les mêmes paramètres que Swennen et al. (1993). Des travailleurs retraités avaient été inclus dans l'étude initiale puis retirés de l'analyse statistique des résultats. Des prélèvements urinaires et sanguins ont été réalisés en fin de semaine et au cours de l'après-midi de travail pour la mesure des concentrations de cobalt, d'hormones thyroïdiennes (thyrotropine TSH, triiodothyronine FT3, thyroxine totale T4, triiodothyronine totale FT) et pour une numération de la formule sanguine. Une première analyse des résultats montre que seule la concentration en globules blancs était corrélée aux concentrations de Cou et Cosg mais cette corrélation n'était plus significative lors de l'analyse par régression multiple. L'analyse des données, par régression multiple, ne montre aucune corrélation entre les paramètres hématologiques et les concentrations urinaires ou sanguines de cobalt. Selon les auteurs les niveaux de concentration atteints dans cette étude n'étaient pas associés à une hématotoxicité chez les travailleurs exposés que ce soit à court ou long terme (évalué par un indice de concentration cumulée).

	Travailleurs exposés (n = 249)
Médiane (min – max)	
Co urine ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr)	3,9 (0,3 – 204,3)
Co sang ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	1,0 (< 0,5 – 32,0)
Globules blancs ($10^3/\text{mm}^3$)	6,37 (2,53 – 13,79)
Erythrocytes ($10^6/\text{mm}^3$)	5,0 (3,89 – 5,8)
Hémoglobine (g/dL)	15,1 (11,9 – 17,2)
Hématocrite (%)	44,5 (36,1 – 51,9)
Volume globulaire moyen (μm^3)	89,27 (80,78 – 105,92)
Teneur corpusculaire moyenne de l'Hb (pg)	30,06 (26,87 – 35,08)
Concentration corpusculaire moyenne de l'Hb	33,72 (31,65 – 35,89)

(g/dL)	
--------	--

Enfin dans la revue de **Finley et al. (2012)**, des concentrations sanguines (équivalent Homme) de 810 µg de Co.L⁻¹ (Shrivastiva et al. 1996) et de 2 800 µg de Co.L⁻¹ (Domingo et al. 1984) associées à des effets hématologiques ont été calculées à partir du modèle toxicocinétique à base physiologique précédemment cité.

4.1.3 Effets endocriniens

Swennen et al. (1993) ne rapportent aucun changement significatif de la concentration sérique de T4, mais une réduction significative sérique de T3 chez les travailleurs exposés par rapport au groupe contrôle.

		Non exposés (n = 82)	Travailleurs exposés (n = 82)
Co urine DSFP (µg.g ⁻¹ cr)	Moyenne géométrique (min – max)	toutes les valeurs sont inférieures à 2	52,9 (2,66 – 2 245)
Co urine FSFP (µg.g ⁻¹ cr)			69,8 (1,56 – 2 038)
Co sang DSFP (µg.L ⁻¹)		toutes les valeurs sont inférieures à 2	11,0 (2,0 – 120,0)
Co sang FSFP (µg.L ⁻¹)			12,7 (2,0 – 120,0)
T3 (ng.dL⁻¹)		150,0 (92,0 – 207,0)	140,18 (82,0 – 215,0)
Capture T3 (%)		41,86 (32,2 – 55,6)	43,23 (29,2 – 60,1)
T4 (µg.L ⁻¹)	Médiane (min – max)	79,0 (48,0 – 111,0)	76,0 (19,0 – 118,0)
TSH (µU.L ⁻¹)		4,72 (1,85 – 7,63)	4,78 (3,33 – 9,18)

Dans l'étude de **Lantin et al. (2011)** citée précédemment des dosages d'hormones thyroïdiennes (thyrotropine TSH, triiodothyronine FT3, thyroxine totale T4, triiodothyronine totale FT) ont également été réalisés dans les prélèvements sanguins. L'analyse des données, par régression multiple, ne montre aucune corrélation entre les paramètres thyroïdiens et les concentrations urinaires ou sanguines de cobalt. Selon les auteurs les niveaux de concentration atteints dans cette étude n'étaient pas associés à un effet thyroïdien chez les travailleurs exposés que ce soit à court ou long terme (évalué par un indice de concentration cumulée).

		Travailleurs exposés (n = 249)
Médiane (min – max)		
Co urine (µg.g ⁻¹ cr)		3,9 (0,3 – 204,3)
Co sang (µg.L ⁻¹)		1,0 (< 0,5 – 32,0)
Globules blancs (10 ³ /mm ³)		6,37 (2,53 – 13,79)
TSH (µg.L ⁻¹)		1,08 (< 0,0025 – 4,15)
FT4 (ng.L ⁻¹)		12,6 (8,6 – 17,10)
T4 (µg.L ⁻¹)		113,0 (68,0 – 274,0)
FT3 (ng.L ⁻¹)		4,4 (3,1 – 6,4)
T3 (µg.L ⁻¹)		2,48 (1,78 – 3,35)

Enfin dans la revue de **Finley et al. (2012)**, des concentrations sanguines (équivalent Homme) de 150 µg de Co.L⁻¹ (Zak et al. 1968) et de 2100 µg de Co.L⁻¹ (Shrivastiva et al. 1996) associées à des effets endocrines ont été calculées à partir du modèle toxicocinétique à base physiologique précédemment cité.

4.1.4 Effets cardio-vasculaires

Dans l'étude de **Swennen et al. (1993)** précédemment citée, un marqueur potentiel du processus fibrotique, le pro-collagène III n'est pas significativement augmenté.

4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié

Il semble que les corrélations aient été étudiées entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de cobalt, mais pas entre les concentrations atmosphériques et les concentrations sanguines. Aucune étude publiée dans la littérature sur ce dernier aspect n'a été retrouvée. Les études terrain concernent le plus souvent le suivi biologique des expositions aux métaux durs (cobalt et carbure de tungstène).

4.2.1 Métaux durs

Alexandersson et al. (1988) ont réalisé une étude portant sur 70 travailleurs d'une fabrique de métaux durs. Des prélèvements atmosphériques ont été réalisés tous les jours de la semaine de travail pendant toute la durée du poste (environ 8 heures). Des prélèvements urinaires ont été réalisés le vendredi en fin de poste et lundi en début de poste la semaine suivante. Les auteurs rapportent une forte corrélation entre les concentrations urinaires de cobalt et les concentrations atmosphériques, avec des coefficients de corrélation de 0,79 pour les concentrations de fin de semaine et fin de poste (0,81 pour les concentrations de DSDP). Les équations de régression ne sont pas indiquées dans la publication mais sont rapportées dans le document de l'ACGIH (2001).

Une étude de **Stebbins et al. (1992)** porte sur 50 travailleurs d'une fabrique d'outils en cobalt-carbure de tungstène. Des prélèvements atmosphériques ont été réalisés individuellement chez 13 travailleurs sur toute la durée du poste (pondérés sur 8 heures) et des prélèvements urinaires ont été réalisés en fin de poste. Les concentrations atmosphériques sont comprises entre 0,054 et 0,194 mg.m⁻³ et les concentrations urinaires entre 2,6 et 38 µg.L⁻¹. Les auteurs rapportent également une forte corrélation ($r = 0,83$) entre les concentrations urinaires en fin de poste et les concentrations atmosphériques).

Une étude de **Scansetti et al. (1994)** porte sur 81 travailleurs de deux fabriques d'outils en métaux durs. Des prélèvements atmosphériques ont été réalisés individuellement au cours d'une journée de travail. Des prélèvements urinaires ont été réalisés le vendredi et le lundi en fin de poste. La moyenne des concentrations atmosphériques était égale à 0,14 mg.m⁻³. Une forte corrélation ($r = 0,69$) est rapportée entre les concentrations urinaires de cobalt et les concentrations atmosphériques (fin de semaine, fin de poste).

Ichikawa et al. (1985) ont mené une étude portant sur 175 travailleurs dans une fonderie de métaux durs (durée d'exposition entre 2 et 16 ans). Des prélèvements atmosphériques ont été réalisés pendant 6 à 7 heures individuellement. Des prélèvements sanguins ont été réalisés pendant le poste de travail (jour et moment non renseigné). Les concentrations urinaires ont été mesurées dans des prélèvements en fin de poste le mercredi ou le jeudi. Une très forte corrélation ($r = 0,99$) a été retrouvée par groupe d'exposition entre les moyennes des concentrations urinaires de cobalt en fin de poste (milieu de semaine) et les moyennes des concentrations atmosphériques. Les concentrations rapportées dans cette étude sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tâches	n	Concentrations atmosphériques $\mu\text{g.m}^{-3}$ moyenne arithmétique [min – max]	Concentrations urinaires $\mu\text{g.L}^{-1}$ moyenne arithmétique [min – max]
Transport des poudres	2	186 [110 – 262]	148 [138 – 158]
Opérateur de presse	6	367 [92 – 859]	235 [41 – 392]
Opérateur de presse (automatique)	11	56 [9 – 210]	34 [4 – 73]
Mise en forme (lattage)	7	33 [15 – 62]	33 [11 – 95]
Mise en forme (sciage)	21	50 [8 – 144]	41 [6 – 266]
Frittage	21	28 [4 – 145]	10 [2 – 46]
Pulvérisation (humidifiée)	27	44 [4 – 227]	35 [2 – 180]
	18	45 [3 – 161]	19 [2 – 67]
	12	92 [15 – 291]	68 [3 – 265]
	25	44 [3 – 205]	17 [1 – 69]
Opérateurs portant des protections respiratoires	25	317 [7 – 1 203]	26 [1 – 119]

Dans une étude de **Scansetti et al. (1985)** portant sur 26 travailleurs d'une industrie de métaux durs, des prélèvements atmosphériques ont été réalisés dans les 4 semaines suivant un arrêt de l'activité durant l'été et des prélèvements urinaires ont été réalisés durant cette période ainsi que le vendredi en fin de poste avant les vacances d'été. Les concentrations urinaires et atmosphériques ne sont pas détaillées. Les auteurs rapportent les corrélations entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires en fonction du jour de la semaine. Les auteurs indiquent que l'accumulation des particules de cobalt au niveau des poumons et leur clairance en plusieurs phases empêche de trouver de bonnes corrélations entre les concentrations atmosphériques d'une journée et les concentrations urinaires en FP le même jour. En revanche, les auteurs rapportent une bonne corrélation uniquement après une exposition suivant un arrêt de l'exposition de 30 jours. Ainsi, pendant la première semaine d'exposition, les concentrations urinaires augmentent jusqu'à atteindre un plateau. Les concentrations urinaires ne reviennent pas à un niveau de base malgré l'arrêt de l'exposition pendant le week-end. Selon les auteurs, les corrélations sont plus fortes entre les concentrations atmosphériques en milieu de semaine et les concentrations urinaires en fin de poste le lundi suivant. Cette étude rapporte généralement des coefficients de corrélation plus élevés lorsque les concentrations ne sont pas ajustées par la créatinine. Toutes les corrélations rapportées dans cette publication sont présentées ci-dessous :

Concentrations atmosphériques	Concentrations urinaires	Coefficient de corrélation (r)	
		$\mu\text{g.L}^{-1}$	$\mu\text{g.g}^{-1}$ cr
8 heures - DS	DS FP	0,831	0,493
8 heures - MS	FS FP	0,616	0,441
8 heures - FS	DS suivante FP	0,478	0,598
8 heures – moyenne de la semaine	FS FP	0,755	0,812
	DS suivante FP	0,852	Non significatif
	FS suivante FP	0,805	0,641

L'étude de **De Palma et al. (2010)** a porté sur 55 ouvriers ($38,5 \pm 10,4$ ans, employés depuis $10,9 \pm 8,9$ ans) d'une usine de fabrication d'outils pour la charpenterie et sur 34 sujets non exposés (14 hommes, 20 femmes, $61,4 \pm 12,4$ ans). Les concentrations atmosphériques, urinaires et plasmatiques de tungstène et de cobalt ont été mesurées, selon les différents postes occupés et en fin de semaine (en début et fin de poste pour les prélèvements urinaires, en fin de poste pour les prélèvements sanguins). Les concentrations atmosphériques en cobalt s'étendent de $0,02$ à $2,50 \mu\text{g.m}^{-3}$, selon les postes, le maximum étant retrouvé pour le poste de

pressage des poudres. Chez les sujets exposés, une moyenne géométrique de la cobalturie en fin de poste, tous postes confondus est de $5,27 \pm 2,95 \mu\text{g.L}^{-1}$; la moyenne géométrique des cobalturies pouvant aller jusqu'à $10,28 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour certains postes (pesée - pressage). Les coefficients de corrélation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de cobalt en fin de semaine et début de poste et en fin de poste sont de 0,52 et 0,50 $\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement. Les équations de régression ne sont pas indiquées dans la publication.

Tâches	Co atmosphérique ($\mu\text{g.m}^{-3}$) Moyenne arithmétique	Co urinaire ($\mu\text{g.L}^{-1}$) Moyenne géométrique (écart-type)	
		FSDP	FSFP
Pesée - pressage n = 17	Pesée : 1,7	7,03 (1,7)	8,38 (2,67)
	Pressage : 2,5		
Frittage n = 5	0,45	2,49 (1,97)	3,38 (2,24)
Broyage n = 14	1,5	4,03 (2,59)	4,17 (3,27)
Autres n = 13	0,03	2,36 (2,83)	2,31 (1,85)

Une étude de **Martin et al. (2010)** a porté sur 16 sujets exposés aux poussières de cobalt, travaillant dans deux usines de fabrication d'outils (co-exposition cobalt et tungstène). Les sujets ont été suivis durant une semaine. Cent-huit mesures de concentrations atmosphériques en cobalt ainsi que 507 mesures de concentrations urinaires ont été effectuées. Les moyennes géométriques des concentrations atmosphériques mesurées sont de $15,4 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour la première usine et $28,7 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour la deuxième. Les moyennes géométriques des cobalturies sont de $3,86 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine et $7,88 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, respectivement pour les ouvriers des deux usines. Une analyse par approche stochastique des résultats a été réalisée. Une concentration urinaire « cible » est calculée à partir d'une concentration atmosphérique de référence (TLV-TWA de l'ACGIH dans ce cas). Puis, à partir des résultats des concentrations atmosphériques et des concentrations urinaires pour chaque travailleur les auteurs ont évalué la probabilité de faux positifs (concentration cible atteinte alors que la concentration de référence n'était pas atteinte) et de faux négatifs (inversement). Avec cette approche, les auteurs ont calculé une cobalturie de $5 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour une concentration atmosphérique de $20 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Une étude de **Linnainmaa et al. (1997)** porte sur 131 travailleurs de 16 fabriques de métaux durs et d'alliages à base de cobalt comportant du tungstène (stellite). Des prélèvements urinaires ont été réalisés en fin de semaine, fin de poste. Des prélèvements atmosphériques ont été réalisés individuellement pendant 6 à 8 heures. L'exposition cutanée a été étudiée chez certains travailleurs en mesurant la concentration de cobalt dans l'eau de lavage des mains et sur leurs gants de travail. L'absorption cutanée a été étudiée chez 5 volontaires non-fumeurs et non exposés professionnellement. Les volontaires plongeaient leurs mains dans une solution à $1\ 600 \text{ mg de cobalt.L}^{-1}$ pendant 1 heure. La médiane des concentrations urinaires en FSFP chez les travailleurs exposés au cobalt était égale à $8,9 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($5,7 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les non-fumeurs et $11,4 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les fumeurs, concentrations significativement différentes). Une corrélation significative ($r = 0,753$) est rapportée entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de cobalt en FSFP.

4.2.2 Poudres métalliques (hors métaux durs)

Dans l'étude de **Nemery et al. (1992)** citée précédemment, les auteurs rapportent les corrélations entre les concentrations urinaires et atmosphériques moyennes par atelier. Dans un premier temps, les auteurs rapportent une faible corrélation ($r = 0,4$ à $0,7$) liée aux concentrations urinaires très élevées des travailleurs d'un atelier comparativement à leur exposition. Ils indiquent que dans cet atelier, les conditions d'hygiène sont très peu respectées

et émettent l'hypothèse que la mesure de la concentration atmosphérique dans ce cas est un mauvais reflet de l'exposition réelle de ces travailleurs très « imprégnés » au cobalt. Lorsque cet atelier est exclu du calcul de corrélation, celle-ci est alors beaucoup plus forte ($r = 0,85$ à $0,88$). Les concentrations atmosphériques et urinaires sont présentées dans le tableau ci-dessous en séparant les travailleurs « faiblement » exposés des travailleurs « fortement » exposés.

n	Concentrations atmosphériques ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) moyenne arithmétique [min – max]	n	Concentrations urinaires ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr) moyenne arithmétique [min – max]	n	Concentrations urinaires ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) moyenne arithmétique [min – max]
31	5,3 [0,2 – 11,2]	60	7,0 [0,7 – 26,5]	73	9,0 [0,1 – 34,8]
36	15,1 [0,7 – 42,8]	77	20,5 [2,3 – 75,0]	88	25,2 [2,0 – 75,0]

4.2.3 Ensemble de formes de composés du cobalt

4.2.3.1 Poudres métalliques, y compris métaux durs, et sels

Une étude de **Lison et al. (1994)** porte sur 122 travailleurs d'une raffinerie de cobalt (durée d'exposition moyenne de 5,9 ans) et 10 travailleurs d'une industrie de carbure de tungstène (durée d'exposition moyenne de 23 ans). Des prélèvements atmosphériques sont réalisés individuellement avec des têtes de prélèvement sélectives pour la taille des particules, pendant la journée de travail (6 à 7 heures). Des prélèvements urinaires ont été réalisés en fin de poste le lundi et le vendredi. Les concentrations urinaires sont significativement différentes dans le groupe exposé aux oxydes de cobalt et aux métaux, alors que les concentrations atmosphériques ne sont pas significativement différentes. Des corrélations ont été retrouvées entre les concentrations atmosphériques (particules inhalables) et les concentrations urinaires dans les groupes exposés aux métaux ($r = 0,59$ et $0,43$ en DSFP et FSFP), aux sels ($r = 0,57$ et $0,58$ en DSFP et FSFP) et aux métaux durs ($r = 0,70$ et $0,38$ en DSFP et FSFP), mais aucune corrélation n'est retrouvée dans le groupe exposé aux oxydes. Les coefficients de corrélation dans les trois groupes (métaux, sels et métaux durs) entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires n'étant pas significativement différents, la corrélation a été analysée sur les données poolées. Les auteurs rapportent une équation de régression logarithmique entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires en fin de semaine, fin de poste. Les auteurs indiquent que le cobalt dans les urines peut être utilisé comme un biomarqueur d'exposition au cobalt lorsque les composés sont sous forme métallique ou de sels mais pas lorsqu'ils sont sous forme d'oxydes. Les concentrations atmosphériques ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) et urinaires ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr) de cobalt sont renseignées dans le tableau ci-dessous :

Composé de cobalt	n	Concentrations atmosphériques Médiane ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) [min – max]	Concentrations urinaires Médiane ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr) [min – max]	Concentrations atmosphériques Médiane ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) [min – max]	Concentrations urinaires Médiane ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr) [min – max]
		DS	DSFP	FS	FSFP
Métaux	35	433 [13 – 6 819]	174,7 [15,7 – 2 244,0]	383 [17 – 10 767]	161,6 [13,1 – 1 534,0]
Sels	72	68 [2 – 7 700]	32,2 [0,8 – 1 000]	89 [1 – 4 690]	45,6 [1,6 – 666,1]
Oxydes	15	210 [5 – 3 632]	61,6 [21,3 – 491,2]	467 [23 – 7 772]	70,0 [13,5 – 2 037,5]
Métaux durs (carbures de tungstène – cobalt)	10	9 [2 – 127]	13,1 [3,1 – 87,5]	19 [1 – 203]	17,6 [3,0 – 85,6]

4.2.3.2 Poudres métalliques, sels et oxydes

Dans l'étude de **Swennen et al. (1993)** citée précédemment (raffinerie de cobalt), les concentrations urinaires de cobalt ont été mesurées dans des prélèvements avant et après le poste de travail, le lundi et le vendredi. Les auteurs indiquent que les concentrations atmosphériques ne sont pas significativement différentes le lundi et le vendredi avec des médianes égales à 84,5 et 110,0 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ respectivement. Les concentrations urinaires avant et après le poste du vendredi sont significativement supérieures aux concentrations mesurées respectivement avant et après le poste le lundi. Par ailleurs, les concentrations augmentent significativement entre le début et la fin de poste (lundi ou vendredi). Les concentrations urinaires sont bien corrélées ($r = 0,72$ le lundi et $0,61$ le vendredi) aux concentrations atmosphériques (équations non présentées). Les médianes des concentrations urinaires en début de poste sont respectivement égales à 22,9 et 44,9 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine le lundi et le vendredi et 44,1 et 72,4 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine en fin de poste.

Fujio et al. (2009) ont réalisé une étude avec 16 travailleurs exposés aux oxydes de cobalt. Des prélèvements urinaires ont été réalisés en début et fin de poste après une période de congés (10 jours) sur 1 cycle de travail (1^{er} et 2^{ème} jour : 8h00 – 16h00 ; 3^{ème} et 4^{ème} jour : 16h00 – 0h00 ; 5^{ème} et 6^{ème} jour : 0h00 – 08h00 ; puis 2 jour de repos). D'autres prélèvements urinaires ont été réalisés en début du premier poste et en fin du dernier poste d'un deuxième cycle de travail. Des prélèvements atmosphériques ont été réalisés individuellement le 1^{er}, 2^{ème} et 5^{ème} jour de travail (à chaque cycle de travail) sur 8h pour la mesure des concentrations atmosphériques de cobalt. Lors du premier cycle de travail qui est intervenue après une période de 10 jours de congés, les concentrations urinaires de cobalt étaient significativement augmentées entre chaque début et fin de poste. Les concentrations urinaires étaient également significativement augmentées entre la fin du premier jour et la fin du deuxième, troisième et cinquième jour de travail (pas le quatrième ni le sixième). Les concentrations urinaires mesurées avant le premier poste du deuxième cycle de travail (non rapportées dans la publication) n'étaient pas différentes des concentrations urinaires des travailleurs non exposés au cobalt dont la moyenne des concentrations urinaires était égale à 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine. Les auteurs considèrent donc qu'un arrêt de l'exposition pendant 2 jours suffit à un retour à la normale des concentrations urinaires de cobalt. La période de repos de 24 heures, plus longue que les périodes de 16 heures conduisent à des valeurs urinaires plus faibles en début de poste. Dans une seconde étude, des prélèvements urinaires ont été réalisés chez 20 travailleurs (mêmes expositions) en fin de poste et en fin de semaine ainsi que des prélèvements individuels pour la mesure des concentrations atmosphériques de cobalt. Les auteurs rapportent une faible corrélation ($n = 20$; $r = 0,36$) entre les concentrations atmosphériques (sur 8 heures) et les concentrations urinaires mesurées en fin de poste du même jour. En revanche, lorsque les concentrations atmosphériques sont inférieures à 30 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, les auteurs rapportent une bonne corrélation ($r = 0,76$), avec l'équation suivante : $[\text{Cou}] (\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1} \text{ cr}) = 1,05 [\text{Coa}] (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}) + 3,02$.

4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats

Cobalt urinaire	
Traitement médicamenteux	Supplémentation en vitamine B ₁₂
Prise alimentaire	Non
Tabac	Non
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	Implants chirurgicaux faits en alliage de cobalt Concentrations urinaires naturellement plus élevées chez la femme
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	Non renseigné
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	Voie cutanée

	Pratiques d'hygiène (absorption gastro-intestinale)
Activité physique, effort, ...	Non renseigné
Fréquence et durée de l'exposition	Potentielle augmentation des concentrations au cours de la semaine

4.4 Modalités de prélèvement

4.4.1 Moment du prélèvement

Les études terrains rapportent le plus souvent des corrélations calculées sur des prélèvements urinaires en fin de semaine, fin de poste ; ce qui justifie ce moment de prélèvement dans la mesure où la concentration de cobalt urinaire correspondant à la VLEP-8h est calculée à partir de ces équations.

Chadwick a mis en évidence que la mesure des concentrations urinaires en fin de semaine et fin de poste pouvait cependant entraîner une sous-estimation des expositions moyennes au cours de la semaine lorsque celles-ci sont plus importantes en début de semaine qu'en fin de semaine (Chadwick et al. 1997). Scansetti et al. (1985), en revanche, rapportent qu'au bout d'un mois d'exposition au cobalt (métaux durs), les concentrations urinaires sont peu influencées par l'exposition du jour même, ni même des trois derniers jours. Ainsi, les concentrations urinaires de fin de semaine et fin de poste seraient bien corrélées avec la concentration atmosphérique moyenne de la même semaine et les concentrations urinaires de début de semaine et fin de poste, seraient bien corrélées avec la concentration atmosphérique moyenne de la semaine précédente.

D'après le modèle toxicocinétique de Martin et al. (2010), validé pour des expositions aux métaux durs, il serait préférable d'effectuer le recueil des urines, en fin de semaine, en fin de poste (dans les 3 dernières heures). Dans cette étude, les concentrations modélisées étaient comparées aux concentrations mesurées chez des travailleurs d'une fabrique d'outils en carbure de tungstène (métaux durs).

Dans une étude, Christensen (1995) préconise, pour une exposition aux composés solubles de cobalt, après analyse statistique de données de terrain, des prélèvements en fin de semaine et fin de poste, mais également en début de semaine suivante, avant la prise de poste. La différence reflétant l'exposition moyenne de la semaine passée. Selon l'auteur, pour une exposition à des composés insolubles des prélèvements en début de poste seraient préférables, quel que soit le jour de la semaine de travail.

Scansetti et al. (1985) ont mesuré qu'après 30 jours de vacances, au retour des vacances, les concentrations urinaires de cobalt mesurées avant la première journée de travail chez les travailleurs exposés au cobalt (métaux durs) n'étaient pas significativement différentes de celles mesurées chez les travailleurs non exposés au cobalt. Après le retour au travail, les concentrations urinaires chez les travailleurs exposés augmentent chaque semaine puis atteignent un plateau après 4 semaines d'exposition.

Dans tous les cas, quels que soient le type de composé et sa solubilité, une accumulation plus ou moins importante peut avoir lieu au cours de la semaine de travail. L'augmentation des concentrations urinaires de cobalt au cours de la semaine liée à l'accumulation du cobalt dans l'organisme est illustrée par l'étude de Scansetti et al. (1985).

4.4.2 Méthodes de prélèvement

Les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains de manière à limiter le risque de contamination des échantillons (INRS, 2012).

Les prélèvements urinaires ne nécessitent pas d'autre précaution particulière, le matériel habituel peut être utilisé (flacons en polyéthylène ou polypropylène).

4.4.3 Conservation, transport des prélèvements

Pour la mesure du cobalt, aucun conservateur ne doit être ajouté aux échantillons (FIOH, 2010). Ils peuvent être conservés à 4°C avant analyse mais celle-ci doit se faire préférentiellement dans les 15 jours suivant le prélèvement (UCL, 2010).

5 Biométrie

Cobalt urinaire			
	Faculty of health and medical sciences, University of Surrey (UK) : TEQUAS		
Contrôle qualité interlaboratoire	Institut scientifique de santé publique (Belgique) : Quality Control Belgium Institute and out-patient clinic for occupational, social and environmental medicine of the University Erlangen-Nuremberg (Allemagne) : G-EQUAS Institut national de santé publique du Québec, Centre de toxicologie : PCI		
	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Technique d'analyse	Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique	Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence	voltampérométrie de redissolution anodique d'impulsions différentielles
Limite de détection	0,1 µg.L ⁻¹	0,02 µg.L ⁻¹	0,2 µg.L ⁻¹
Limite de quantification	NR	0,06 µg.L ⁻¹	NR
Fidélité		NR	
Justesse		NR	
Etalon de référence	Standard commercial		NR
Références		Goullé et al. 2005	Heinrich et al. 1984

6 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Le rapport d'expertise collective du CES VLEP sur les composés du cobalt propose une VLEP-8h pragmatique pour les composés du cobalt, hors métaux durs, de $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Le CES a estimé que les preuves de cancérogénicité des composés du cobalt (à l'exception du cobalt en association avec le carbure de tungstène) sont limitées et que les relations dose/réponse pour cet effet sont incertaines. Les CES VLEP a donc décidé d'établir une VLEP-8h pragmatique sur un autre effet que le cancer (atteinte du système respiratoire).

Le cobalt est présent sous différentes formes plus ou moins solubles, seul ou en association avec d'autres métaux (cas des « métaux durs »). Ce caractère de solubilité conditionne l'absorption du cobalt. Plus un composé est hydrosoluble, plus il est absorbé. L'absorption du cobalt est plus élevée chez les femmes et varie inversement avec l'absorption du fer. La distribution, dans le cas des composés solubles, par voie pulmonaire est conditionnée par différents paramètres.

L'élimination des composés solubles est monophasique (demi vie de 20 heures ; Christensen, 1995), contrairement aux composés insolubles. En effet, après un pic 5 à 10 heures après l'inhalation de cobalt, on a décrit 3 phases : une première phase ($t_{1/2}$: 40 à 60 heures), puis une seconde phase de demi vie comprise entre 10 et 78 jours et enfin, une dernière phase observée en cas d'exposition chronique, avec une demi vie de 1 an (ATSDR, 2004). Selon une étude de Scansetti et al. (1985), la concentration urinaire atteint un équilibre au bout d'un mois. En outre, cette étude a montré qu'après un mois d'exposition, l'arrêt de l'exposition pendant un week-end n'était pas suffisant pour revenir à une concentration identique à celle mesurée chez les non-exposés.

6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues

6.1.1 Concentrations de biomarqueurs associées aux effets sanitaires

En ce qui concerne les relations entre les effets biologiques et les concentrations des IBE du cobalt, les effets biologiques étudiés sont les troubles hématologiques (modifications de la formule sanguine), endocriniens (fonction thyroïdienne) et pulmonaires.

Les études de Swennen et al. (1993) et Raffn et al. (1988) mettent en évidence des anomalies de la formule sanguine avec une diminution des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine, anomalies non retrouvées dans l'étude de Lantin et al. (2011) probablement en relation avec une exposition plus faible au cobalt (exposition au cobalt sous forme de sels, d'oxydes et de poudres métalliques, pas d'exposition aux métaux durs, comme pour l'étude de Swennen et al.). Dans les deux premières études, les cobalturies moyennes des personnes exposées étaient de $70 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine (FSFP) et $73 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine et les concentrations moyennes de cobalt sanguin de $12,7 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ et $2 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (dans l'étude de Lantin, les concentrations urinaires de cobalt de $4 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine et les concentrations sanguines de cobalt de $1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$). L'étude de Raffn et al. (1998) porte sur des femmes exposées aux pigments de cobalt (sels d'oxyde de zinc, de silicate de zinc et oxyde de silice), avec une interruption d'exposition d'un mois et demi pendant l'étude.

Finley et al. (2012) expliquent l'anémie par l'action stimulante du cobalt sur l'érythropoïèse. Cependant, le lien de causalité entre des modifications de la formule sanguine et le cobalt n'est pas évident puisqu'ils peuvent être également observés chez l'individu non exposé. De plus, les études expérimentales ont montré une tendance à la polyglobulie.

Les modifications de la NFS en rapport avec le cobalt ne peuvent donc être retenues pour établir la VLB.

Concernant les troubles thyroïdiens à type d'hypothyroïdie ou myxœdème, une diminution de la concentration sérique de la T3 a été observée dans l'étude menée par Swennen et al. (1993) ; en parallèle, les cobalturies moyennes étaient de $70 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (FSFP) et les concentrations sanguines de cobalt moyennes de $12,7 \mu\text{g.L}^{-1}$ (FSFP). Dans l'étude de Lantin et al. (2011), l'exposition étant plus faible, aucun trouble de la fonction thyroïdienne n'a été mise en évidence (les moyennes des concentrations de cobalt dans le sang et dans l'urine étaient respectivement de $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ et $4 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine).

Dans l'étude de Prescott et al. (1992), les auteurs se sont intéressés à deux populations d'ouvrières exposées à des pigments de cobalt (concentration atmosphérique moyenne égale ($0,05 \text{ mg.m}^{-3}$). L'exposition pour un groupe ($n = 35$) était à l'aluminate de cobalt (insoluble) et pour l'autre ($n = 15$) au zinc silicate de cobalt (semi-soluble). Le pourcentage de fumeuses était compris entre 31 et 50% dans les différents groupes. Les auteurs ont observé dans une population de femmes exposées plus de cas d'hypothyroïdie et des cobalturies mesurées le jeudi après-midi plus élevées (médiane de $0,2 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour le premier groupe et $1,17 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour le deuxième groupe) par rapport aux non exposées (médiane des cobalturies de $0,13 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine). Ils ont posé l'hypothèse d'une inhibition de la désiodation de la T4, entraînant ainsi une augmentation de la concentration en T4 et une baisse de la concentration en T3.

Selon Finley et al. (2012), certains auteurs expliquent que les troubles thyroïdiens sont observés chez des patients traités par cobalt (apparition de goitres) et que des données expérimentales ont mis en évidence une diminution de l'intégration de l'iode par la thyroïde et des modifications du tissu thyroïdien.

Concernant les effets respiratoires, l'étude de Swennen (1993) ($n = 82$ travailleurs dans une raffinerie de cobalt) n'a pas mis en évidence la présence de troubles respiratoires (les médianes des cobalturies DP et FP étaient de $22,9$ et $44,9 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine le lundi et $44,1$ et $72,4 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine le vendredi). Une augmentation de la fréquence des dyspnées avec la concentration atmosphérique en cobalt est évoquée mais les résultats ne sont pas présentés dans l'article.

Nemery et al. (1992) a mis en évidence dans son étude ($n = 195$ travailleurs, 10 ateliers de polissage de diamant, exposition au cobalt métal) une diminution significative des CVF, VEMS, DEM25-75 et DEP (et ce, en tenant compte de l'âge, du sexe et du statut tabagique).

Verougstraete et al. (2004) ($n = 122$ ouvriers, usine Belge qui produit des poudres de cobalt, des oxydes de cobalt et des sels de cobalt) a montré une baisse de la FEV en relation avec une forte cobalturie dans le groupe des fumeurs. Le lien de causalité exclusive est, dans ce cas, difficile à mettre en évidence.

L'étude de Raffn et al. (1988) ($n = 46$ travailleurs, exposition au cobalt contenus dans certains pigments utilisés pour la peinture de porcelaine). Après le deuxième examen, les DEP et VEMS sont augmentés et que les VEMS25 et VEMS50 étaient diminués.

Un effet sur la fonction respiratoire est évoqué au travers des différentes études, cependant, les co-expositions aux poussières de métaux divers peuvent aussi être à l'origine des mêmes effets.

Enfin, d'autres effets biologiques ont aussi été observés chez des ouvriers exposés au cobalt mais les études ne rapportaient pas de résultats sur la mesure d'IBE et ne sont donc pas exploitables pour construire une VLB. Selon Finley et al. (2012), parmi ces troubles sont retrouvés cardiomyopathies, effets neurologiques....

6.1.2 Concentrations de biomarqueurs corrélées à une exposition à la VLEP-8h

Tableau 3 : synthèse des concentrations urinaires de cobalt en fin de semaine et fin de poste, calculées à partir des concentrations atmosphériques de cobalt (études de terrain)

n	Equation de régression	Concentration de Co urinaire pour 2,5 µg.m ⁻³	Référence
Métaux durs uniquement			
26	DSFP : [Cou] (µg.L ⁻¹) = 0,29 [Coa] (µg.m ⁻³) + 0,83 r = 0,831	1,5 µg.L ^{-1 a}	Scansetti et al. (1985)
	FSFP : [Cou] (µg.L ⁻¹) = 0,70 [Coa] (µg.m ⁻³) + 0,80 r = 0,805	2,6 µg.L ^{-1 a}	
150	FSFP : [Cou] (µg.L ⁻¹) = 0,67 [Coa] (µg.m ⁻³) + 0,9 r = 0,99 calculé à partir de niveaux moyens par secteur	2,6 µg.L ^{-1 a}	Ichikawa et al. (1985)
70	[Cou] (µg.L ⁻¹) = 0,70 [Coa] (µg.m ⁻³) + 0,70 r = 0,81	2,5 µg.L ^{-1 a}	Alexandersson et al. (1988)
81	[Cou] (µg.L ⁻¹) = 0,61 [Coa] (µg.m ⁻³) + 19,99 r = 0,69	21,5 µg.L ^{-1 a}	Scansetti et al. (1994)
131	-	3 µg.L ^{-1 b}	Linnainmaa et al. (1997)
Poudres métalliques			
137	-	5 µg.g ^{-1 cr b}	Nemery et al. (1992)
Poudres métalliques y compris métaux durs et sels			
117	Log[Cou] (µg.g ^{-1 cr}) = 0,63 log[Coa] (µg.m ⁻³) + 0,44 r = 0,6 à 0,8	4,9 µg.g ^{-1 cr a}	Lison et al. (1994)
Oxydes			
20	[Cou] (µg.g ^{-1 cr}) = 1,05 [Coa] (µg.m ⁻³) + 3,02 r = 0,76	5,6 µg.g ^{-1 cr a}	Fujio et al. (2009)

a valeur déterminée à partir de l'équation de régression rapportée dans la publication

b valeur déterminée à partir du graphique de la publication

Des études ont permis d'établir des corrélations entre les concentrations atmosphériques et les concentrations sanguine ou urinaire de cobalt. Concernant les études sur le cobalt sanguin, il y a peu d'études, avec des résultats assez différents. Les études relatives au cobalt urinaire sont plus nombreuses.

L'étude de Nemery et al. (1992), seule étude relative à une exposition à des composés de cobalt sans association avec des métaux durs, permet de déterminer graphiquement une concentration urinaire de cobalt en fin de semaine et fin de poste de 5 µg.g⁻¹ de créatinine (137 travailleurs) correspondant à une exposition au cobalt métallique au niveau de la VLEP-8h proposée par le CES VLEP de 2,5 µg.m⁻³. Ce résultat est confirmé par l'équation rapportée par Lison et al. (1994) pour une exposition à un ensemble de composés du cobalt (sels, métaux et métaux durs) qui conduit à une estimation pour la concentration urinaire de 5 µg.g⁻¹ de créatinine (117 travailleurs). Il est à noter que dans l'étude de Lison et al. (1994) seuls 8 % des résultats portaient sur des travailleurs (10 sur un total de 117) exposés aux métaux durs, influençant peu les résultats pour les autres expositions (cobalt métallique et sels).

Selon Lison et al. (1994), les concentrations urinaires de cobalt mesurées en fin de poste sont peu corrélées aux concentrations atmosphériques lorsqu'il s'agit d'expositions à des oxydes de cobalt. Ce qui a été remis en cause par l'étude de Fujio et al. (2009) qui montrait une corrélation forte (r = 0,8) lorsque la concentration atmosphérique était inférieure à 30 µg.m⁻³.

La concentration urinaire de cobalt calculée pour une exposition à la VLEP-8h, à partir de l'équation de régression est de $5,6 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine.

Au regard du nombre restreint d'études décrivant des expositions à des composés de cobalt sans association à des métaux durs et de leurs limites (niveaux de concentrations atmosphériques souvent supérieurs à la VLEP), il a été jugé souhaitable d'essayer d'estimer également la concentration urinaire pour des expositions à des composés du cobalt en association avec des métaux durs à titre de comparaison. Concernant les métaux durs, les corrélations entre les concentrations atmosphériques de cobalt et les concentrations urinaires sont de l'ordre de $r = 0,8$ pour des prélèvements effectués en fin de poste.

A même exposition, les concentrations urinaires calculées pour des expositions au cobalt sous forme de métaux durs (en fin de semaine et fin de poste) sont inférieures à celles calculées pour des expositions au cobalt seul¹³ (Alexandersson et al. 1988 ; Ichikawa et al. 1995 ; Linnainmaa et al. 1997 ; Scansetti et al. 1985). Il est à noter que la concentration urinaire de cobalt calculée en début de semaine et fin de poste est inférieure à celle calculée en fin de semaine et fin de poste pour une même concentration atmosphérique (Scansetti et al. 1985), ce qui laisse supposer une augmentation des concentrations au cours de la semaine de travail.

La différence de concentrations urinaires calculées est expliquée par les propriétés du cobalt lorsque celui-ci est associé ou non au tungstène.

La question de la solubilité des composés auxquels les travailleurs sont exposés peut se poser lors du calcul de ces concentrations urinaires.

Les données de terrain ont donc permis de proposer une VLB égale à $5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine sur la base d'une exposition aux composés du cobalt, hors métaux durs, à hauteur de $2,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ (VLEP-8h recommandée par le CES VLEP). Cette valeur ne peut pas être appliquée aux expositions au cobalt lorsque celui-ci est associé aux carbures de tungstène.

6.1.3 Concentrations retrouvées en population générale

L'étude française ENNS, en population générale, peut-être retenue pour définir une valeur biologique de référence :

- les conditions de dosage du cobalt sont bien renseignées ;
- les dosages ont été réalisés sur un peu moins de 2 000 prélèvements urinaires ;
- la population suivie est française.

La concentration de cobalt dans les urines, correspondant au 95^{ème} percentile de la distribution dans cette étude est de $1,1 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine sans distinction du sexe, de $1,45 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ou $1,95 \mu\text{g.L}^{-1}$, chez la femme et $0,6 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ou $0,7 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez l'homme (Fréry et al., 2011). Les concentrations arrondies à $1,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ou $2 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez la femme et $0,6 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine et $0,7 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez l'homme sont retenues comme valeurs biologiques de référence.

Cette valeur varie avec l'âge, le 95^{ème} percentile est de $1,24 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour la tranche d'âge 18-39 ans et de $1,09 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour les 40-59 ans.

¹³

Oltre l'étude de Scansetti et al. (1994) qui laisse supposer une forte absorption cutanée ou orale (ordonnée à l'origine de l'équation rapportée est très élevée par rapport à celles rapportées dans d'autres études.

6.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu

Les dosages de cobalt réalisés dans des urines prélevées en fin de poste et fin de semaine de travail reflètent les expositions moyennes de la semaine.

Selon Scansetti et al. (1985), après un mois d'exposition au cobalt (métaux durs), les concentrations urinaires sont peu influencées par le moment de prélèvement. En outre, ils ont montré qu'après 30 jours de non-exposition, les ouvriers retrouvaient des cobalturies à des concentrations proches de celles mesurées chez les individus non-exposés. Après le retour au travail, les concentrations augmentent pour atteindre une « concentration d'équilibre » après 4 semaines de travail. Il est conseillé de réaliser des prélèvements à distance de longues périodes d'absence.

Les prélèvements ne nécessitent pas de matériel particulier (flacons en polyéthylène ou polypropylène). Ils doivent en revanche être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains de manière à limiter le risque de contamination des échantillons.

Pour la mesure du cobalt, aucun conservateur ne doit être ajouté aux échantillons. Ils peuvent être conservés à 4°C avant analyse mais celle-ci doit se faire préférentiellement dans les 15 jours suivant le prélèvement.

6.3 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats

Les concentrations urinaires de cobalt sont naturellement plus importantes chez la femme que chez l'homme comme le montrent les résultats de l'enquête nationale française (Fréry et al. 2011). Le statut tabagique ne semble en revanche pas avoir d'influence particulière.

Enfin, le port de prothèses fait d'alliages de cobalt influencerait les concentrations urinaires de cobalt.

7 Conclusions de l'expertise collective

Les valeurs biologiques proposées pour le suivi de l'exposition au cobalt sont :

cobalt urinaire en fin de semaine et fin de poste

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h ($2,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) : **$5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine**

Cette valeur s'applique au cobalt sous forme de poudres métalliques, aux sels et aux oxydes.

Elle ne s'applique pas aux expositions au cobalt associé au carbure de tungstène.

Valeurs biologiques de référence :

- $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine ou $2 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (femme)
- $0,6 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine ou $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (homme)

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 30/06/2015

Maisons-Alfort, le

Au nom des experts du CES

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

M. Viau

Président du CES

8 Références bibliographiques

- ACGIH. (2001). Cobalt , all inorganic forms, except cobalt oxides in 'Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices'. 7th ed. (American Conference of Industrial Hygienists: Cincinnati, United States). 10 p.
- ACGIH. (2012). Cobalt and inorganic compounds in 'Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices'. 7th ed. (American Conference of Industrial Hygienists: Cincinnati, United States). 10 p.
- Alexandersson, R. (1988). Blood and Urinary Concentrations as Estimators of Cobalt Exposure. *Archives of Environmental Health* 43(4): 299-303.
- Angerer , J. (2012). Cobalt und Cobaltverbindungen, Addendum [BAT Value Documentation in German language, 2007]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 15–38.
- Anses. Evaluation 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. Draft de 2011 pour consultation. 119 p.
- ATSDR. (2004). Toxicological Profile for Cobalt. (Agency for toxic substances and disease registry: Atlanta, United States). 486 p.
- Chadwick, J. K., H. K. Wilson, et al. (1997). An Investigation of occupational metal exposure in thermal spraying processes. *Science of the Total Environment* 199(2): 115-124.
- Christensen, J. M. (1995). "Human exposure to toxic metals: factors influencing interpretation of biomonitoring results." *Science of the total environment* 166: 89-135.
- De Palma G., P. Manini, M. Sarnico, et al. (2010). Biological monitoring of tungsten (and cobalt) in workers of hard metal alloy industry. *International Archive of Occupational and Environmental Health*. 83: 173-181.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft. (2012). BAR, in List of MAK and BAT Values 2012: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. Wiley-VCH: Weinheim, Ge.
- Finley BL, Monnot AD, Gaffney SH, Paustenbach DJ. (2012). Dose-response relationships for blood cobalt concentrations and health effects: a review of the literature and application of a biokinetic model. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 15(8):493-523.
- FIOH. (2010). Biomonitoring of exposure to chemicals – Guideline for specimen collection 2009-2010. (Finnish Institute of Occupational Health: Helsinki, Finland). 64 p.
- FIOH. (2015). Biomonitoring of exposure to chemical. Guideline for specimen collection. Helsinki, Finland : Finnish Institute of Occupational Health Biomonitoring services. 44p.
- Foster P. P, I. Pearman, D. Ramsden. (1989). An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particules – part II: lung clearance of inhaled cobalt oxide in man. *Journal of Aerosol Science*. 20(2): 189-204.
- Franchini, I., M. C. Bocchi, et al. (1994). Does occupational cobalt exposure determine early renal changes? *Science of the Total Environment* 150(1-3): 149-52.
- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. (2011). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement – Tome 1. (Institut de veille sanitaire: Saint-Maurice, France). 151 p.
- Fujio, T., Jyoyama, Y., Yasui, S., et al. (2009). Cobalt concentration in urine as an indicator of occupational exposure to low level cobalt oxide. *J UOEH*.31(3):243-257.
- Goullé J. P., Mahieu L., Castermant J., et al. (2005). Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair reference values. *Forensic Science International*. 153: 39-44.

- Heinrich R. Angerer J. (1984). Determination of Cobalt in Biological Materials by Voltammetry and Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*. 16: 305-314.
- Ichikawa, Y., Y. Kusaka, et al. (1985). Biological monitoring of cobalt exposure, based on cobalt concentrations in blood and urine. *International archives of occupational and environmental health* 55(4): 269-76.
- IFA. (2012). Cobalt. In 'GESTIS – International limit values for chemical agents'. (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung: Sankt Augustin, Germany). Available on website http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/limit_values/index.jsp consulted 08/08/2012.
- INRS. (2012). Cobalt. In 'Base Biotox'. (Institut National de Recherche et de Sécurité: Paris, France). Available on website <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html> consulted 08/08/2012.
- IRSST. (2012). Guide de surveillance biologique de l'exposition. 7th ed. (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé: Montréal, Québec). 107 p.
- Lantin AC, Mallants A, Vermeulen J, Speybroeck N, Hoet P, Lison D. (2011). Absence of adverse effect on thyroid function and red blood cells in a population of workers exposed to cobalt compounds. *Toxicol Lett*. 201(1):42-6.
- Linnainmaa, M. and M. Kiilunen (1997). Urinary cobalt as a measure of exposure in the wet sharpening of hard metal and stellite blades. *International archives of occupational and environmental health* 69(3): 193-200.
- Lison, D., J. P. Buchet, et al. (1994). "Biological monitoring of workers exposed to cobalt metal, salt, oxides, and hard metal dust. *Occupational and environmental medicine* 51(7): 447-50.
- Martin, A., Bois, FY, Pierre F., Wild P. (2010). Occupational exposure to cobalt : a population toxicokinetic modeling approach validated by field results challenges the biological exposure index for urinary cobalt. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 7 (1): 54-62.
- Mosconi, G., M. Bacis, et al. (1994). Cobalt excretion in urine: results of a study on workers producing diamond grinding tools and on a control group. *Science of the Total Environment* 150(1-3): 133-9.
- Nemery B., P. Casier, D. Roosels, et al. (1992). Survey of cobalt exposure and respiratory health in diamond polishers. *The American Review of Respiratory Disease*. 145: 610-616.
- Raffn E, Mikkelsen S, Altman DG, Christensen JM, Groth S. (1988). Health effects due to occupational exposure to cobalt blue dye among plate painters in a porcelain factory in Denmark. *Scand J Work Environ Health*. 14(6):378-84.
- Prescott E., Netterstrøm B., Faber J., Hegedüs L., Suadicani P., Christensen J.M. (1992). Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters. *Scand J Work Environ Health*. 1992 Apr;18(2):101-4.
- Scansetti, G., G. C. Botta, et al. (1994). Absorption and Excretion of Cobalt in the Hard Metal Industry. *Science of the Total Environment* 150(1-3): 141-144.
- Scansetti, G., S. Lamon, et al. (1985). Urinary cobalt as a measure of exposure in the hard metal industry. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 57(1): 19-26.
- Stebbins, A. I., S. W. Horstman, et al. (1992). Cobalt exposure in a carbide tip grinding process. *American Industrial Hygiene Association journal* 53(3): 186-92.
- Swennen, B., J. P. Buchet, et al. (1993). Epidemiological Survey of Workers Exposed to Cobalt Oxides, Cobalt Salts, and Cobalt Metal. *British Journal of Industrial Medicine* 50(9): 835-842.
- UCL. (2010). Cobalt: urine. In 'Monitoring biologique de l'exposition aux substances industrielles'. (UCL, Unité de Toxicologie Industrielle et de Médecine du Travail: Brussels, Belgium). Available on website http://www.toxi.ucl.ac.be/co_u.htm consulted 08/08/2012.

Verougstraete, V., Mallants, A., Buchet, JP., Swennen, B., Lison, D. (2004) Lung function changes in workers exposed to cobalt compounds. A 13-year Follow up. American Journal of Respiratory and Critical Care Medecine. 170:162-166.

ANNEXES

Annexe 1 : Consultation publique

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'Anses du 01/10/2014 au 01/12/2014.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation :

- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health ; USA)
- Cobalt Development Institut (CDI), en tant que représentant de l'industrie du cobalt française
- Société Shepherd Mirecourt S.A.S.

Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
30/05/2013	01	Validation par le CES avant consultation
09/03/2015	02	Version finale (ajout pour signaler la procédure de consultation et ajout de précisions suite aux commentaires reçus.)



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)