

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Dernière mise à jour : 24/04/2006

RESPONSABLE DU PROGRAMME

A. PICHARD : annick.pichard@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - G. GAY - N. HOUEIX - G. LACROIX - J.P. LEFEVRE - H. MAGAUD - V. MIGNE - A. MORIN - S. TISSOT

DOCUMENTATION

C. GILLET

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

Cette fiche a été examinée et discutée avec le Docteur Alain Baert, Benoît Hervé Bazin et le Professeur Jean-Marie Haguenoer.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

SOMMAIRE

1. GÉNÉRALITÉS	5
1.1 Identification/caractérisation	5
1.2 Principes de production	6
1.3 Utilisations	7
1.4 Principales sources d'exposition	7
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	8
2.1 Paramètres physico-chimiques	8
2.2 Comportement	11
2.2.1 Dans l'eau	11
2.2.2 Dans les sols	12
2.2.3 Dans l'air	12
2.3 Persistance	13
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	13
2.4.1 Organismes aquatiques	13
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	13
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	14
3.1 Devenir dans l'organisme	14
3.2 Toxicologie aiguë	16
3.3 Toxicologie chronique	17
3.3.1 Effets systémiques	17

COBALT ET SES DÉRIVÉS

3.3.2 Effets cancérigènes	22
3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement	24
3.4 Valeurs toxicologiques de référence	24
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS	25
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA	26
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	27
4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë	27
4.1.1 Organismes aquatiques	27
4.1.2 Organismes terrestres	28
4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique	28
4.2.1 Organismes aquatiques	28
4.2.2 Organismes terrestres	29
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	29
5.1 Classification - Milieu de travail	29
5.2 Nomenclature Installations classées (IC)	29
5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France	31
5.4 Valeurs utilisées pour la population générale	31
5.4.1 Qualité des eaux de consommation	31
5.4.2 Qualité de l'air	32
5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	33
5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).	33
Propositions de l'INERIS	33
5.5.1 Compartiment aquatique	33
5.5.2 Compartiment sédimentaire	34
5.5.3 Compartiment terrestre	34
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	34
6.1 Familles de substances	34
6.2 Principes généraux	34
6.2.1 Eau	34

COBALT ET SES DÉRIVÉS

6.2.2 Air	35
6.2.3 Sols	37
6.3 Principales méthodes	38
6.3.1 Présentation des méthodes	38
6.3.2 Autres méthodes	44
6.3.3 Tableau de synthèse	45
7. BIBLIOGRAPHIE	45

COBALT ET SES DÉRIVÉS

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique		N ° CAS	N ° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
cobalt élémentaire	Cobalt	7440-48-4	231-158-0		solide cristallisé
	Co				
composés du cobalt	Chlorure de cobalt	7646-79-9	231-589-4	chlorure cobalteux cobaltous chloride cobalt dichloride cobaltous dichloride cobalt (II) chloride cobalt (2+) chloride	solide cristallisé
	Nitrate de cobalt Co(NO ₃) ₂	10141-05-6	233-402-1	nitrate cobalteux dinitrate de cobalt cobaltous nitrate cobalt (II) nitrate cobalt (2+) nitrate cobalt dinitrate nitric acid, cobalt (2+) salt	solide cristallisé
	Oxyde de cobalt	1307-96-6	215-273-3	oxyde cobalteux cobaltous oxide cobalt monoxide cobalt oxide cobalt (II) oxide cobalt (2+) oxide	solide cristallisé
	CoO				

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Sulfate de cobalt CoSO ₄	10124-43-3	233-334-2	sulfate cobalteux cobaltous sulfate cobalt (II) sulfate cobalt (2+) sulfate sulfuric acid, cobalt (2+) salt	solide cristallisé
sulfure de cobalt CoS	1317-42-6	215-273-3	sulfure cobalteux cobaltous sulfide cobalt sulfide cobalt (2+) sulfide cobalt monosulfide	solide cristallisé

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

Impuretés : non définies.

1.2 Principes de production

Le **cobalt** est présent dans la nature où il représente environ 0,002 % de la croûte terrestre. Il est souvent associé au nickel, à l'argent, au plomb et au cuivre.

Les principaux minerais sont la cobaltite (CoS₂, CoAs₂), la smaltite (CoAs₂) et la linnéite (Co₃S₄).

Les minerais sulfurés ou sulfuro-arséniés qui représentent les sources principales de cobalt sont finement broyés puis concentrés par flottation utilisant des agents moussants.

Successivement, les concentrats ainsi obtenus sont grillés puis lessivés par de l'eau additionnée de chaux entraînant la formation d'un précipité hydroxylé. Celui-ci est dissous dans l'acide sulfurique pour former du sulfate de cobalt transformé en cobalt métallique par électrolyse.

Le **chlorure de cobalt** est obtenu par déshydratation à 130/140 °C de l'hexahydrate de chlorure cobalteux préparé à partir d'une solution de carbonate ou d'oxyde de cobalt dans l'acide chlorhydrique.

Le **nitrate anhydre de cobalt** est obtenu par déshydratation de l'hexahydrate de nitrate cobalteux préparé à partir d'une solution d'oxyde ou de carbonate cobalteux dans de l'acide nitrique.

L'**oxyde de cobalt** est habituellement préparé par oxydation contrôlée du métal à une température supérieure à 900 °C, suivie par un refroidissement en atmosphère neutre pour éviter l'oxydation en Co₃O₄.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Le **sulfate anhydre de cobalt** est obtenu par déshydratation, à une température supérieure à 250 °C, de l'hexahydrate de sulfate cobalteux préparé à partir d'une solution d'oxyde ou de carbonate cobalteux dans l'acide sulfurique.

Le **sulfure de cobalt** existe à l'état natif (Jaipurite). La méthode la plus simple pour le synthétiser consiste à chauffer à une température qui varie suivant les auteurs de 475 °C à 900 °C à l'abri de l'air, un mélange de cobalt et de soufre en proportions convenables.

1.3 Utilisations

Le **cobalt** entre dans la composition de nombreux alliages utilisés dans les industries électrique, aéronautique et automobile (avec le chrome, le nickel, le molybdène, le béryllium, l'aluminium ou le cuivre), ou d'alliages très durs pour coupe rapide (avec le chrome, le molybdène ou le tungstène). Il est employé dans la fabrication d'aimants permanents, de métaux réfractaires, de pigments pour le verre et les céramiques, de siccatifs et de pigments dans l'industrie des peintures et des vernis, de fertilisants agricoles et d'additifs alimentaires pour animaux. Il est également utilisé comme catalyseur en chimie organique.

Le **chlorure de cobalt** sert à fabriquer des encres sympathiques. Il est employé comme indicateur d'humidité, comme additif alimentaire et comme fertilisant agricole. Il est également utilisé en galvanoplastie, dans les peintures sur verre, en chimie pour absorber l'ammoniac, dans l'industrie pharmaceutique pour la production de vitamine B12, et dans la préparation de catalyseurs.

Le **nitrate de cobalt** sert à fabriquer des pigments et des encres sympathiques. Il constitue une source de cobalt de pureté élevée pour l'industrie électronique. Il est également utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour la production de vitamine B12.

L'**oxyde de cobalt** est utilisé pour la fabrication de pigments pour le verre et la porcelaine, pour la fabrication de semi-conducteurs. Il est également employé comme catalyseur d'oxydation et constitue le produit de base pour l'élaboration de la poudre de cobalt.

Le **sulfate de cobalt** est utilisé dans les bains d'électrodéposition du cobalt. Il est également employé dans la décoration des porcelaines et comme dessiccateur pour les encres lithographiques et les vernis.

Le **sulfure de cobalt** est employé comme catalyseur d'hydrogénation et de désulfuration.

1.4 Principales sources d'exposition

Le cobalt est présent naturellement dans les sols. La poussière entraînée par le vent, les éruptions volcaniques et les feux de forêts constituent les principales sources naturelles d'exposition.

Les principales sources anthropiques sont :

COBALT ET SES DÉRIVÉS

- les fumées des centrales thermiques et des incinérateurs ;
- les échappements des véhicules à moteur thermique ;
- les activités industrielles liées à l'extraction du minerai et aux processus d'élaboration du cobalt et de ses composés.

La contamination des eaux et des sols résulte du dépôt des particules atmosphériques provenant des diverses sources. Le lessivage produit par les eaux de pluie lorsqu'elles traversent les sols ou les roches contenant du cobalt est également responsable de la contamination des eaux résurgentes.

Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
Air	0,4 à 2 ng/m ³ (1)
Eaux eaux douces et eaux de mer	0,1 à 5 µg/L (2)
Sols	1 à 40 mg/kg (2)
Sédiments	Non disponible

(1) ATSDR (2001)

(2) HSDB (2002)

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Cobalt ou composé	Valeur	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	cobalt et composés (cf 1.1 identification /caractérisation)	non concerné	
Seuil olfactif (ppm)	cobalt et composés (cf 1.1 identification /caractérisation)	non concerné	
Masse molaire (g/mol)	Co	58,93	ATSDR (2001), Guide de la chimie (2002), HSDB (2002), Merck (1996)
	CoCl ₂	129,84	ATSDR (2001), INRS (2000), Merck (1996)

COBALT ET SES DÉRIVÉS

	Co(NO ₃) ₂	182,96	INRS (2000), HSDB (2002)
	CoO	74,93	ATSDR (2001), INRS (2000), Merck (1996),
	CoSO ₄	154,99	ATSDR (2001), Prager (1995)
	CoS	91,01	HSDB (2002)
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	Co	2 870	ATSDR (2001), HSDB (2002)
	CoCl ₂	1 049	ATSDR (2001), HSDB (2002), INRS (2000), Merck (1996), Prager (1995)
	Co(NO ₃) ₂	non disponible	
	CoO	non disponible	
	CoSO ₄	(1)	
	CoS	non disponible	
Pression de vapeur (Pa)	Co	nulle à 20 °C	HSDB (2002)
	composés (cf 1.1 identification /caractérisation)	non disponible	
Densité -vapeur	cobalt et composés (cf 1.1 identification /caractérisation)	non concerné	

COBALT ET SES DÉRIVÉS

densité -solide	Co	d_{4}^{20} : 8,92	Guide de la chimie (2002), HSDB (2002), Merck (1996)
	CoCl ₂	$d_{4}^{20/25}$: 3,37	HSDB (2002), Merck (1996), Prager (1995)
	Co(NO ₃) ₂	d_{4}^{20} : 2,49	INRS (2000), HSDB (2002), Merck (1996)
	CoO	d_{4}^{20} : 6,45	ATSDR (2001), INRS (2000)
	CoSO ₄	$d_{4}^{20/25}$: 3,71	ATSDR (2001), INRS (2000), Merck (1996), Prager (1995)
	CoS	d_{4}^{20} : 5,45	INRS (2000), Merck (1996)
Tension superficielle (N/m)	<i>cobalt et composés</i> (cf 1.1 identification /caractérisation)		non concerné
Viscosité dynamique (Pa.s)	<i>cobalt et composés</i> (cf 1.1 identification /caractérisation)		non concerné
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Co	insoluble	
	CoCl ₂	5,3.10 ⁵ à 20 °C	HSDB (2002)
	Co(NO ₃) ₂	non disponible ⁽²⁾	
	CoO	insoluble	ATSDR (2001), HSDB (2002), INRS (2000), Merck (1996)
	CoSO ₄	3,62.10 ⁵ à 20 °C	INRS (2000), Prager (1995)
	CoS	3,8 à 18 °C ⁽³⁾	HSDB (2002)

COBALT ET SES DÉRIVÉS

log Kow	Non concerné		
Koc (L/kg)	Non concerné		
Coefficient de partage sol-eau: Kd (L/kg)	Non disponible		
Coefficient de partage sédiments-eau: Kd (L/kg)	Non disponible		
Constante de Henry (Pa.m ³ /mol)	Non concerné		
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² /s)	Non disponible		
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² /s)	Non disponible		
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² /j)	Non disponible		
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h)	Non disponible		

Choix des valeurs

- (1) se décompose à 735 °C (ATSDR 2001, INRS 2000).
- (2) INRS (2000) indique "très peu soluble".
- (3) INRS (2000) et Merck (1996) indiquent "insoluble".

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

Le cobalt est insoluble dans l'eau froide ou chaude (HSDB, 2002).

Dans les rivières, lacs, estuaires ou eaux marines, le cobalt est adsorbé en grande quantité par les sédiments. On le retrouve également précipité sous forme de carbonate ou d'hydroxyde, ou bien avec les oxydes des minéraux présents (ATSDR, 2001). L'adsorption ou la complexation avec des substances humiques est également possible, mais dépend de facteurs environnementaux comme le pH.

Le pH du milieu influence la distribution du cobalt : plus le pH est élevé et plus le cobalt est complexé, en particulier avec des carbonates, aux dépens du cobalt libre. L'adsorption du cobalt par les sédiments augmente elle aussi avec le pH. Un milieu acide favorise le cobalt sous forme libre (ATSDR, 2001).

La présence de polluants organiques dans le milieu aquatique modifie également la distribution des spéciations du cobalt : les quantités de cobalt adsorbé sur les sédiments diminuent au profit du cobalt dissous et du cobalt précipité ou co-précipité quand la concentration en matière organique augmente (ATSDR, 2001).

COBALT ET SES DÉRIVÉS

2.2.2 Dans les sols

Le cobalt est fortement et rapidement adsorbé sur les oxydes de fer et de manganèse, ainsi que sur les argiles et la matière organique (Adriano, 1986 ; Juste, 1995 ; ATSDR, 2001). La distribution dans les sols est très dépendante de la formation d'oxydes de fer et de manganèse.

En moyenne, près de 80 % du cobalt dans les sols serait associé à des oxydes de manganèse (Smith and Paterson, 1995). L'adsorption sur les oxydes de manganèse est un phénomène qui se renforce encore avec le temps, surtout si le milieu est oxydant (Smith et Paterson, 1995).

Les argiles les plus impliquées dans l'adsorption du cobalt sont les montmorillonites et les illites (Kabata-Pendias et Pendias, 1992). Ces mêmes argiles peuvent relarguer le cobalt assez facilement.

Les complexes formés avec les substances humiques ne sont pas considérés comme stables (ATSDR, 2001).

A cause de ces phénomènes d'adsorption, le cobalt ne migre pas en phase soluble (Kabata-Pendias et Pendias, 1992 ; Juste, 1995).

Plusieurs paramètres influencent la capacité d'adsorption du cobalt par les sols (Adriano, 1986 ; Juste, 1995 ; ATSDR, 2001 ; HSDB, 2002) : la teneur en cobalt, la teneur en manganèse, la teneur en argile, le pH, le potentiel redox ...

En particulier, le pH du sol joue un rôle essentiel dans l'adsorption du cobalt (HSDB, 2002). Les sols les plus acides sont ceux qui adsorbent le moins de cobalt, tandis que l'adsorption est maximale pour un pH compris entre 6 et 7.

Dans des environnements acides et oxydants, le cobalt est sous forme trivalente, souvent associé au fer et est relativement mobile (Kabata-Pendias et Pendias, 1992).

La diminution du potentiel redox peut entraîner un relargage conséquent du cobalt fixé sur les oxydes de fer et de manganèse (ATSDR, 2001).

Dans la plupart des sols, le cobalt est plus mobile que le plomb, le chrome, le zinc et le nickel, mais moins mobile que le cadmium.

2.2.3 Dans l'air

Le cobalt n'est pas volatil, et est émis dans l'atmosphère uniquement sous forme particulaire (ATSDR, 2001). Ces particules seraient principalement constituées d'oxydes de cobalt.

Le transport du cobalt dans l'air dépend de la taille, de la forme et de la densité des particules, et des conditions météorologiques. Les particules les plus grossières (diamètre aérodynamique supérieur à 2 µm) se redéposeront dans un rayon de 10 kilomètres autour de leur point d'émission, alors que les particules les plus fines pourront parcourir des distances beaucoup plus importantes (plusieurs centaines de kilomètres).

COBALT ET SES DÉRIVÉS

2.3 Persistance

Paragraphe non pertinent.

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Warnau *et al.* (1999) ont obtenu un BCF (en tenant compte du corps entier) sur *Asteria rubens* compris entre 5 et 10. Nolan et Dahlgaard (1991) ont mesuré un BCF sur corps entier de *Mytilus edulis* égal à 15. Enfin, Yamada et Takayanagi (1995) ont mesuré des BCFs sur plusieurs espèces de poissons d'eau salée ; ces BCFs varient de 0,59 à 2,16 selon l'espèce.

De ces résultats d'essais, on peut conclure que le cobalt ne s'accumule pas dans les organismes aquatiques.

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

L'absorption du cobalt par les plantes dépend beaucoup des espèces et de la teneur en cobalt mobile du sol (Kabata-Pendias et Pendias, 1992 ; Juste, 1995 ; Smith et Paterson, 1995).

Le cobalt est transporté sous forme de complexes organiques. De fait, les chélates organiques de cobalt sont très mobiles dans les sols, et facilement disponibles pour les plantes, en particulier aux pH élevés et dans les sols bien drainés (Kabata-Pendias et Pendias, 1992 ; Juste, 1995 ; Smith et Paterson, 1995).

En revanche, à ces mêmes pH, le cobalt non lié est très peu absorbé par les plantes (Adriano, 1986). L'absorption du cobalt libre augmente lorsque le pH diminue (Smith et Paterson, 1995).

Les plantes à feuilles (comme la laitue, le chou ou les épinards) ont des teneurs relativement élevées en cobalt, alors que les graminés ou les céréales ont des teneurs faibles (Adriano, 1986 ; Kabata-Pendias et Pendias, 1992).

Dans la plupart des plantes, le cobalt se retrouve principalement au niveau des racines (Adriano, 1986 ; ATSDR, 2001).

Dans l'étude de Cawse *et al.* (1976), le sol d'un site industriel (extraction d'étain) a été prélevé sur les premiers 45 cm afin d'être soumis à des tests de bioaccumulation sur plantes (le pois [*warf french* « *Phoenix stringless* »], la carotte [« *early scarlet horn* »], la laitue [*Cabbage* « *fortune* »] et le radis [« *scarlet globe* »]. Les tissus aériens et racinaires ont été analysés après séchage au four (60 °C). Les parties comestibles des plantes ont fait l'objet d'analyses en cobalt total dont les résultats sont exprimés en poids sec. Le tableau suivant donne les valeurs de BCF calculées à partir des résultats de cette étude. L'étude ne précise pas la nature du sol utilisé.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Végétal (partie comestible)	BCF calculés, exprimés en poids sec, pour le sol « M » (pH = 8,0 [Co] _{exposition} = 36 mg/kg)
pois (graine)	< 0,0028
carotte (racine)	< 0,0001
laitue (feuilles)	< 0,0003
radis (racine)	< 0,0028

Comme pour les organismes aquatiques, on peut donc conclure que le cobalt ne se bioaccumule pas dans les plantes.

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (IARC, 1991 ; ATSDR, 2001 ; RIVM, 2001 ; INRS, 2000). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

3.1 Devenir dans l'organisme

Études chez l'homme

Le cobalt en poudre est absorbé chez l'homme par inhalation ou ingestion. Une pénétration transcutanée est possible avec les solutions. Elle a été également montrée pour la forme métallique chez 4 volontaires sains dont les mains sont restées en contact pendant 90 minutes avec une poudre contenant 5 à 15 % de cobalt (Scansetti *et al.*, 1994). La poudre métallique inhalée se dépose dans les voies respiratoires et est absorbée lentement. Le taux de rétention pulmonaire de l'oxyde de cobalt après 180 jours est de 50 % de la dose initiale, avec quelques variations minimales en fonction de la taille des particules (Foster *et al.*, 1989). Par voie orale, le cobalt est stocké dans les régions proximales et distales du tube digestif et est libéré par desquamation de l'épithélium. L'absorption gastro-intestinale est variable (18 à 97 % de la dose administrée) et dépend de la dose, du composé et du statut nutritionnel (ATSDR, 2001). Des études d'absorption de chlorure de cobalt chez des volontaires sains indiquent des taux d'absorption variant de 5 à 20 % pour des doses en cobalt de 1 µg à 1,2 mg. Une carence en ions (nature non précisée) augmente l'absorption de chlorure de cobalt chez les volontaires à un taux de 42 %. Le cobalt utilise les mêmes mécanismes de transfert que le fer (Barceloux, 1999).

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Le cobalt est un co-facteur de la cyanocobalamine (vitamine B12) qui intervient comme co-enzyme de nombreuses réactions enzymatiques dont celles de l'hématopoïèse. En effet, le cobalt interagit avec les groupements sulhydryl, altérant de nombreuses enzymes à groupement thiol (Alexander, 1972). Par exemple, il stimule la production d'érythropoïétine ou augmente le turn-over de l'ATP (Domingo, 1989 ; INRS, 2000). *In vitro*, le cobalt altère l'ADN et induit la formation d'espèces réactives de l'oxygène (Beyersman et Hartwig, 1992). Il a ainsi une large distribution tissulaire avec une accumulation préférentielle au niveau hépatique. Toutefois, quelle que soit la voie d'exposition, la majorité du cobalt est éliminée rapidement par voie fécale et urinaire. Seule une faible proportion est excrétée plus lentement avec une demi-vie de plusieurs années (5 à 15 ans par inhalation, 2 ans par voie intra-veineuse). L'excrétion fécale est proportionnelle à la dose, contrairement à l'excrétion urinaire (ATSDR, 2001 ; INRS, 2000). Par voie orale, la clairance sanguine présente trois phases (pics d'élimination) avec des demi-vies de 0,5, 2,7 et 59 jours respectivement (INRS, 2000).

De plus, des dosages sanguins effectués chez des travailleurs montrent une corrélation positive entre la concentration de cobalt dans l'air et le taux de cobalt urinaire (RIVM, 2001). Une autre étude montre une excrétion urinaire de cobalt supérieure chez la femme par rapport à l'homme après une administration orale (Christensen *et al.*, 1993).

Les effets toxiques induits par le cobalt sont divers car ce composé peut, en excès, remplacer le magnésium et le calcium (inhibition compétitive) et influencer de nombreuses voies enzymatiques dont celle du métabolisme oxydatif. Il peut également bloquer les canaux calciques et se lier à des groupements sulfhydryles (RIVM, 2001).

Études chez l'animal

Chez l'animal, les voies de pénétration du cobalt sont similaires à celles décrites chez l'homme.

Chez le chien, la toxicité myocardique du cobalt est caractérisée par une vacuolisation et une perte des myofibrilles (Sandusky *et al.*, 1981a) avec des signes histochimiques de dommages sévères au niveau des mitochondries (Sandusky *et al.*, 1981b). Les lésions sont probablement en rapport avec une interaction cobalt - groupements thiols, responsable d'un mauvais fonctionnement du cycle de l'acide citrique (Jarvis *et al.*, 1992).

Par voie orale, une absorption intestinale de 30 % est décrite chez le rat après administration de chlorure de cobalt (Taylor, 1962). Le pic sanguin chez le rat est atteint 3 à 4 heures après ingestion. Le cobalt est présent dans les érythrocytes sous forme libre ou fixée à l'hémoglobine. La demi-vie d'élimination sanguine est d'environ 24 heures. Du cobalt radioactif administré par voie orale chez le rat présente une faible rétention tissulaire après 10 jours, sauf au niveau du foie. Après injection parentérale, 10 % de la dose s'accumule dans différents organes, en particulier le foie (1 %) et le pancréas, et à une plus faible teneur dans la rate et les reins (INRS, 2000).

COBALT ET SES DÉRIVÉS

L'excrétion d'une dose orale s'effectue à 80 % dans les fèces en 48 heures, le reste étant éliminé par les reins. Le rat excrète par voie urinaire 30 % environ d'une dose de 10 µg de cobalt radioactif administrée par voie orale et 90 % de la même dose administrée par voie parentérale. Chez le chien, pour une exposition par inhalation à un aérosol d'oxydes de cobalt, après une première phase d'élimination rapide (50 %), la demi-vie biologique est estimée à environ 60 jours pour l'oxyde cobalto-cobaltique et 35 jours pour l'oxyde de cobalt (INRS, 2000).

3.2 Toxicologie aiguë

Études chez l'homme

Les intoxications aiguës ne sont pas décrites chez l'homme et notamment par inhalation (ATSDR, 2001). Toutefois, un cas mortel d'ingestion de 30 mL d'une solution de chlorure de cobalt par un jeune homme de 19 ans a été rapporté. Le décès est survenu quelques heures après l'absorption en dépit des soins intensifs procurés (Barceloux, 1999). Le cas d'un enfant de 6 ans ayant absorbé accidentellement une boisson contenant 2,5 g de chlorure de cobalt a été rapporté. Cet enfant a présenté des nausées et vomissements et 7 heures après le taux de cobalt sérique était de 434 µg/L. Il a développé une neutropénie transitoire mais a guéri sans séquelles (Mucklow *et al.*, 1990).

Du début au milieu des années 60, des cas mortels de cardiomyopathies ont été décrits chez de forts consommateurs de bière dont l'agent stabilisant de la mousse était du cobalt (pratique abandonnée depuis). Les décès surviennent pour une ingestion de 0,04 à 0,14 mg de cobalt/kg/jour pendant plusieurs jours (18 % de mortalité aiguë) (Alexander, 1969, 1972 ; Morin *et al.*, 1971). Néanmoins, une autre étude montre qu'une administration par voie orale de 0,6 à 1 mg de cobalt/kg/j à des patients, anémiés ou non, n'entraîne pas d'effet cardiaque (Davis et Fields, 1958 ; Holly, 1955). Des carences alimentaires en vitamines et protéines ainsi qu'une participation des troubles cardiaques d'origine alcoolique expliquent ces différences (Alexander, 1972 ; Shaper, 1979).

Études chez l'animal

Par inhalation, le cobalt est létal à des concentrations élevées ou pour des durées d'exposition longues. La concentration létale 50 % (CL₅₀) pour 30 minutes chez le rat exposé à un mélange d'oxydes de cobalt est de 165 mg de cobalt/m³. A la concentration de 83 mg de cobalt/m³, un œdème pulmonaire sévère est observé (Palmes *et al.*, 1959).

Par voie orale, différentes DL₅₀ pour plusieurs composés cobaltiques ont été déterminées chez le rat Wistar (FDRL, 1984a, 1984b, 1984c ; Speijers *et al.*, 1982). Les valeurs de DL₅₀ sont comprises entre 91 mg de cobalt/kg pour le fluorure de cobalt et 317 mg de cobalt/kg pour le carbonate de cobalt. Le fluorure et le bromure de cobalt sont les composés les plus toxiques par voie orale. Chez des rats Sprague-Dawley, une létalité est observée pour 161 mg de cobalt/kg (chlorure de cobalt) administrés par gavage (Domingo *et al.*, 1984).

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Les effets cardiaques décrits chez l'homme sont également observés chez des rats après une administration unique par gavage de 176,6 mg de cobalt/kg sous forme de fluorure de cobalt ou de 795 mg/kg sous forme d'oxyde de cobalt (Speijers *et al.*, 1982).

Des administrations uniques par voie orale chez des rats induisent également des effets hépatiques pour des concentrations de 68,2 mg de cobalt/kg sous forme de fluorure de cobalt et 157,3 mg de cobalt/kg sous forme d'oxyde de cobalt ainsi qu'une dégénérescence tubulaire rénale pour une concentration de 42 mg de cobalt/kg sous forme de fluorure de cobalt (Speijers *et al.*, 1982).

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets systémiques

Études chez l'homme

Le système respiratoire est la principale cible lors d'une exposition par inhalation. Chez l'homme, une exposition de 6 heures à 0,038 mg/m³ de cobalt entraîne une diminution de la ventilation pulmonaire par obstruction bronchique chronique (Kusaka *et al.*, 1986a).

Les effets sur le système respiratoire d'une exposition chronique professionnelle par inhalation sont multiples. Il est observé une irritation respiratoire, une respiration bruyante, de l'asthme, des pneumonies et une fibrose pour des niveaux d'exposition de 0,007 à 0,893 mg de cobalt/m³ et des durées d'exposition de 2 à 17 ans (Antilla *et al.*, 1986 ; Davison *et al.*, 1983 ; Demedts *et al.*, 1984 ; Deng *et al.*, 1991 ; Gennart et Lauwerys, 1990 ; Gheysens *et al.*, 1985 ; Hartung *et al.*, 1982 ; Kusaka *et al.*, 1986b, 1996a, 1996b ; Nemery *et al.*, 1992 ; Raffn *et al.*, 1988 ; Rastogi *et al.*, 1991 ; Ruokonen *et al.*, 1996 ; Shirakawa *et al.*, 1988, 1989 ; Sprince *et al.*, 1988 ; Swennen *et al.*, 1993 ; Tabatowski *et al.*, 1988 ; Van Cutsem *et al.*, 1987 ; Zanelli *et al.*, 1994). Depuis les années 40, on décrit des troubles respiratoires en rapport avec l'inhalation de cobalt sans que la responsabilité exclusive du cobalt soit affirmée. Il s'agit surtout de pneumopathies interstitielles diffuses survenant chez les ouvriers de l'industrie des métaux durs (association fréquente avec le carbure de tungstène), mais aussi dans le polissage des diamants (Nemery *et al.*, 1990) et les prothésistes dentaires (Sherson *et al.*, 1990). Les noms de fibrose pulmonaire aux métaux durs, pneumoconiose de l'industrie du tungstène, maladie des métaux durs désignent en fait une alvéolite aiguë ou chronique aboutissant au stade ultime à une fibrose. Gennart et Lauwerys (1990) observent une augmentation significative des signes respiratoires et des troubles spirométriques restrictifs chez des salariés exposés pendant plus de 5 ans à des poussières de cobalt dans une usine de production de disques pour polissage des diamants, comparativement à des salariés non exposés. Swennen *et al.* (1993) ne trouvent aucune différence dans les résultats des EFR de 82 ouvriers exposés au cobalt comparés à des témoins, bien que les ouvriers exposés se plaignent plus fréquemment de sifflements et de dyspnée. La maladie des métaux durs est caractérisée par une fibrose interstitielle, initialement des bases pulmonaires et un syndrome restrictif. Les patients se plaignent d'une toux, d'une dyspnée d'effort et parfois d'oppression

COBALT ET SES DÉRIVÉS

thoracique (Beck *et al.*, 1962). Des signes généraux tels que fièvre, asthénie et amaigrissement sont parfois associés (Migliori *et al.*, 1994). La plupart des patients développent une fibrose pulmonaire associée à la présence de cellules géantes intra-alvéolaires observables dans les liquides de lavages broncho-alvéolaires (Davison *et al.*, 1983 ; Forni, 1994). Ils peuvent après plusieurs années souffrir d'une insuffisance cardiaque consécutive à une insuffisance respiratoire chronique (Beck *et al.*, 1962). Une alvéolite allergique a été décrite chez des salariés des métaux durs (Sjögren *et al.*, 1980 ; Cugell, 1992). Les symptômes (toux, dyspnée, état grippal) peuvent disparaître à l'arrêt de l'exposition mais la persistance de l'inhalation de cobalt conduit le plus souvent à une fibrose (Cugell, 1992). Un asthme professionnel est décrit chez les travailleurs des métaux durs (Sprince *et al.*, 1988 ; Cugell, 1992). Des signes identiques sont observés chez les employés de l'industrie du diamant utilisant des disques de polissage contenant du cobalt (Gheysens *et al.*, 1985). Dans une étude portant sur 703 salariés de l'industrie des métaux durs, Kusaka *et al.* (1996a) ont identifié des facteurs de risque d'asthme tels qu'un âge supérieur à 40 ans, une atopie et l'exposition au cobalt. Des niveaux faibles d'exposition au cobalt ($< 50 \mu\text{g}$ de cobalt/ m^3) sont associés à un plus fort risque d'asthme, bien que la détérioration de la fonction ventilatoire semble en rapport avec la durée d'exposition (Kusaka *et al.*, 1996b). Enfin, Nemery *et al.* (1992) ont étudié une cohorte de 194 salariés ayant été soumise à différents niveaux d'exposition. Les individus exposés aux niveaux les plus élevés ($15,1 \mu\text{g}$ de cobalt/ m^3) présentaient des symptômes respiratoires (irritation) ainsi qu'une diminution de la compliance pulmonaire. Sur la base des résultats de cette étude, un NOAEL de $5,3 \mu\text{g}$ de cobalt/ m^3 a été retenu par inhalation.

Une exposition professionnelle à des poussières de cobalt (niveaux d'exposition non déterminés) entraîne des cardiomyopathies caractérisées par des anomalies fonctionnelles ventriculaires et une cardiomégalie (Barborik et Dusek, 1972 ; Horowitz *et al.*, 1988 ; Jarvis *et al.*, 1992). Le cobalt est considéré comme un agent cardiomyopathogène faible (Horowitz *et al.*, 1988) par inhalation alors qu'il s'agit d'un effet toxique majeur par voie orale. De plus, une légère diminution du nombre d'érythrocytes et du taux d'hémoglobine a été observée chez 82 salariés exposés à $0,125 \text{ mg}$ de cobalt/ m^3 (Swennen *et al.*, 1993).

Une sensibilisation au cobalt par inhalation a été démontrée pour des expositions professionnelles supérieures à 3 ans, à des concentrations de $0,007$ à $0,893 \text{ mg}/\text{m}^3$ de cobalt (Shirakawa *et al.*, 1988, 1989) et permet de retenir une LOAEL de $0,007 \text{ mg}/\text{m}^3$ de cobalt pour cet effet. Une exposition par inhalation à des aérosols de chlorure de cobalt entraîne une crise d'asthme chez des individus sensibilisés (Shirakawa *et al.*, 1989).

Chez l'homme, comme chez l'animal, l'exposition au cobalt par voie orale se caractérise par des effets respiratoires, cardiovasculaires, gastro-intestinaux, hématologiques, musculo-squelettiques, hépatiques, rénaux, oculaires, thyroïdiens et sur l'état général.

Des râles respiratoires, un œdème pulmonaire et des troubles gastro-intestinaux sont enregistrés chez des individus ayant ingéré $0,04 \text{ mg}$ de cobalt/kg sur une période de quelques années dans de la bière stabilisée par du sulfate de cobalt (Morin *et al.*, 1971). Une

COBALT ET SES DÉRIVÉS

cardiomyopathie similaire à celle décrite en cas d'alcoolisme est observée pour des ingestions de 0,04 à 0,14 mg de cobalt/kg/jour sur plusieurs années (Alexander, 1969, 1972 ; Morin *et al.*, 1971). Cette atteinte cardiaque est létale chez 40 à 50 % des patients en quelques années. Elle s'accompagne d'une atteinte hépatique nécrotique avec augmentation des taux sériques de bilirubine et d'enzymes hépatiques (Alexander, 1972 ; Morin *et al.*, 1971).

Chez des femmes enceintes, une supplémentation en chlorure de cobalt à hauteur de 0,5 à 0,6 mg de cobalt/kg/jour pendant 90 jours se caractérise par des cas d'intolérance gastrique (Holly, 1955).

Le cobalt stimule la production de globules rouges chez l'homme. Une polycythémie survient après administration orale de chlorure de cobalt à raison de 0,16 à 1 mg de cobalt/kg/jour pendant 3 à 32 semaines chez des patients anémiés (Davis et Fields, 1958 ; Duckham et Lee, 1976 ; Taylor *et al.*, 1977).

Un cas de troubles oculaires sévères (atrophie optique, altération de la perfusion choroïdale) est décrit chez un homme traité avec 1,3 mg de cobalt/kg/j (chlorure de cobalt) et ceci quatre fois à quelques semaines d'intervalle (Licht *et al.*, 1972).

Le traitement de patients avec du chlorure de cobalt à raison de 1 mg de cobalt/kg/j pendant deux semaines entraîne une diminution réversible de l'activité thyroïdienne (Roche et Larisse, 1956). Ce phénomène se traduit par une diminution de l'incorporation d'iode radioactif par la glande thyroïde, liée à une inhibition du transport organique d'iode par le cobalt démontrée par l'administration de 0,54 mg de cobalt/kg/jour à des patients pendant 10 à 25 jours (Paley *et al.*, 1958).

Enfin, le développement d'une dermatite est un effet classique d'une exposition cutanée au cobalt chez l'homme. Cette dermatite d'origine allergique a été mise en évidence par l'application de patchs et la réalisation d'injections intra-dermiques. Toutefois, les niveaux d'exposition associés n'ont pu être déterminés (Alomar *et al.*, 1985 ; Doms-Goossens *et al.*, 1980 ; Fischer et Rystedt, 1983 ; Kanerva *et al.*, 1988 ; Marcussen, 1963 ; Romaguera *et al.*, 1982 ; Valer *et al.*, 1967). Le cobalt, agent sensibilisant par voie cutanée, a une action synergique avec le nickel pour ce type d'effet.

Études chez l'animal

Par inhalation, des animaux exposés à des aérosols d'oxydes de cobalt et de sulfate de cobalt présentent des atteintes respiratoires dont la sévérité est fonction du niveau d'exposition et de la durée (ATSDR, 2001).

Des expositions répétées à un mélange d'oxyde de cobalt (0,4-9 mg de cobalt/m³) pendant 3 à 4 mois, chez des rats et des lapins, induisent des lésions de la région alvéolaire de l'appareil respiratoire caractérisées par des formations nodulaires, une inflammation interstitielle et de la fibrose (Johansson *et al.*, 1984, 1987 ; Palmes *et al.*, 1959). La plupart des lésions régressent à l'arrêt de l'exposition (Palmes *et al.*, 1959).

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Une exposition par inhalation de 16 jours à du sulfate de cobalt (19 mg de cobalt/m³) entraîne la mort des rats et des souris. Une nécrose et une inflammation de l'épithélium respiratoire sont observées pour des expositions à 1,9 et 19 mg de cobalt/m³. La concentration de 11,4 mg de cobalt/m³, pendant 13 semaines, est létale chez la souris uniquement. Chez les rats et les souris, l'atteinte de l'appareil respiratoire est générale mais prédomine au niveau du larynx. Chez le rat, à cette concentration, une augmentation marginale de l'incidence des cardiomyopathies est enregistrée (NTP, 1991). Pour des concentrations supérieures à 0,11 mg de cobalt/m³, les rats et les souris présentent une métaplasie squameuse du larynx ainsi qu'un infiltrat histiocytaire pulmonaire. Chez le rat, pour des concentrations supérieures à 0,38 mg de cobalt/m³, une inflammation chronique du larynx est décrite. Chez la souris, pour des concentrations supérieures à 1,14 mg de cobalt/m³, une inflammation aiguë des cavités nasales est rapportée (NTP, 1991). Un LOAEL de 0,11 mg de cobalt/m³ (sulfate de cobalt) a été déterminé chez le rat. Il est basé sur le développement d'une métaplasie du larynx (NTP, 1991). Une exposition de 2 ans à des concentrations de 0,11 à 1,14 mg cobalt/m³ (sulfate de cobalt) chez le rat et la souris entraîne une inflammation chronique fibrosante avec des lésions prolifératives du tractus respiratoire (Bucher *et al.*, 1999 ; NTP, 1998). Chez le rat et la souris exposés au sulfate de cobalt heptahydraté par inhalation (0,3 - 1 - 3 mg/m³, 6 heures/j, 5 jours/semaine, pendant 104 semaines), il est noté une augmentation de l'incidence des néoplasmes alvéolaires et/ou bronchiolaires dans les 2 sexes. Parallèlement, il est constaté une inflammation pulmonaire et une fibrose. Cette étude met en évidence des phéochromocytomes chez la rate (NTP, 1998). L'oxyde de cobalt administré par voie intratrachéale (10 mg/kg tous les 15 jours, pendant 104 semaines) à des rats induit des tumeurs pulmonaires, ce qui n'est pas le cas chez le hamster (IARC, 1991).

L'exposition de mini-porcs par inhalation à une concentration de 0,1 mg de poussières de cobalt/m³ pendant 3 mois, induit des anomalies de l'électrocardiogramme corrélées à une atteinte ventriculaire (Kerfoot, 1973).

Enfin, par inhalation, des augmentations du taux d'hémoglobine et du nombre des basophiles et des monocytes sont observées chez des rats et des cobayes exposés à un mélange d'oxydes de cobalt (9 mg de cobalt/m³) pendant 3 mois (Palmes *et al.*, 1959). Une polycythémie est également décrite chez le rat exposé à du sulfate de cobalt (1,14 mg de cobalt/m³) pendant 13 semaines (NTP, 1991).

Par voie orale, une administration de 20 mg de cobalt/kg/j (sulfate de cobalt), associée ou non à de l'alcool (éthanol) pendant 5 semaines entraîne 20 à 25 % de mortalité chez des cobayes. Bien que des effets cardiaques aient été observés chez les animaux traités, l'alcool ne semble pas intensifier l'effet toxique du cobalt (Mohiuddin *et al.*, 1970).

L'administration de 30,2 mg de cobalt/kg/j (chlorure de cobalt) dans l'eau de boisson chez des rats pendant 3 mois induit une augmentation significative du poids des poumons sans modifications morphologiques et histologiques (Domingo *et al.*, 1984).

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Une augmentation de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine est observée chez des rats et des chiens exposés pendant 2 semaines à 3 mois à des doses supérieures ou égales à 0,5 mg de cobalt/kg/j (Brewer, 1940 ; Davis, 1937 ; Domingo *et al.*, 1984 ; Holly, 1955 ; Krasovskii et Fridlyand, 1971 ; Murdock, 1959 ; Stanley *et al.*, 1947).

Sont également décrites une hypertrophie ventriculaire gauche et des anomalies fonctionnelles diastoliques et systoliques chez des rats exposés à 8,4 mg de cobalt/kg/jour sous forme de sulfate de cobalt (Haga *et al.*, 1996).

Une exposition réitérée (4 à 5 mois) par voie orale à du chlorure de cobalt provoque chez le rat une dégénérescence tubulaire rénale pour des concentrations de 10 à 18 mg de cobalt/kg/j (Holly, 1955 ; Murdock, 1959).

Une diminution significative du gain de poids corporel est observée chez des rats traités pendant 8 semaines par du sulfate de cobalt à raison de 4,2 mg de cobalt/kg/j (Clyne *et al.*, 1988).

Une diminution de l'activité phagocytaire du système immunitaire est observée chez des rats suite à une administration de 0,5 mg de cobalt/kg/jour (chlorure de cobalt) pendant 6 à 7 mois (Krasovskii et Fridlyand, 1971). Au cours de cette étude, des effets neurologiques sont également décrits avec une augmentation du temps de latence des voies réflexes (0,5 mg de cobalt/kg/j) ainsi qu'une altération des réflexes conditionnés pour une dose de 2,5 mg de cobalt/kg/j.

D'autres études sur l'impact neurologique d'une administration de cobalt par voie orale montrent une diminution de l'activité motrice, du tonus musculaire, du réflexe de fuite et de la respiration chez des rats exposés à 4,25 et 19,4 mg de cobalt/kg/j (chlorure de cobalt) ainsi qu'une augmentation de la sensibilité pour 6,44 mg de cobalt/kg/j sous forme de nitrate (Singh et Junnarkar, 1991 ; Vassilev *et al.*, 1993).

Par voie cutanée, un LOAEL de 51,75 mg de cobalt/kg/j a été déterminé chez le cobaye pour une exposition de 18 jours (5 jours/semaine) à de l'octacarbonyle dicobalt (Kincaid *et al.*, 1954).

Du chlorure de cobalt dans différents véhicules entraîne une augmentation de la prolifération cellulaire (résultat positif) lors de la réalisation de tests LLNA (Local Lymph Node Assay) chez la souris, le rat et le cobaye pour des niveaux d'exposition de 9,6 à 54,1 mg de cobalt/kg/j (Ikarashi *et al.*, 1992a, 1992b).

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Effets systémiques

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
	Inhalation	45-75%*	55%*	Cœur, Poumons	Foie, rein
	Ingestion	18-97%**	30-40%**	Cœur	TGI
	Cutanée	ND	ND	SI	

* : *taux d'absorption fonction du diamètre particulaire*

** : *taux d'absorption fonction de la forme*

TGI : *Tube gastro-intestinal*

SI : *Système immunitaire*

ND : *non déterminé*

3.3.2 Effets cancérigènes

- Classification

L'Union Européenne

Outre le cobalt métal (JOCE, 2001), le sulfate de cobalt, le chlorure de cobalt, l'oxyde de cobalt (JOCE, 2001) et le sulfure de cobalt (JOCE, 2001) sont les principales formes toxiques de cobalt. Seules deux de ces formes toxiques ont été classées par l'Union Européenne pour leurs effets cancérigènes.

Sulfate de cobalt : classé catégorie 2 - Substance pouvant être assimilée à des substances cancérigènes pour l'homme, (JOCE, 2004).

Chlorure de cobalt : classé catégorie 2 - Substance pouvant être assimilée à des substances cancérigènes pour l'homme (JOCE, 2004).

CIRC - IARC

Le cobalt métal contenant de carbure de tungstène : Groupe 2A « probablement cancérigènes pour l'homme » (2003).

Le cobalt métal en absence de carbure de tungstène : Groupe 2B : « pourrait être cancérigènes pour l'homme » (2003).

Le sulfate de cobalt et les autres sels de cobalt soluble : Groupe 2B « pourraient être cancérigènes pour l'homme » (2003).

US EPA (IRIS)

Non déterminé : n'a pas été étudié par l'US EPA.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

- Études principales

Chez l'homme, une augmentation des décès par cancer pulmonaire est observée chez des salariés français d'une usine électrochimique exposés à du cobalt (SMR de 466 ; 4 cas dans le groupe des exposés contre un cas chez les contrôles). Les salariés étudiés avaient été exposés au moins un an sur la période de 1950 à 1980 mais les niveaux d'exposition ne sont pas connus (Mur *et al.*, 1987).

Une étude rétrospective chez des travailleurs suédois montre quatre types d'expositions au cobalt : d'occasionnelle à journalière, pour des concentrations de 2 µg de cobalt/m³ à 11 000 µg de cobalt/m³. Sur une période de 10 à 20 ans d'expositions, 7 cas de cancers pulmonaires contre 2,5 attendus sont enregistrés (SMR de 278) mais aucune information n'est disponible quant aux habitudes tabagiques de ces individus (Hogstedt et Alexandersson, 1990).

L'étude d'une cohorte de 5 777 hommes et 1 682 femmes exposés professionnellement à 39,37 à 169 µg/m³ de cobalt (valeurs moyennes) et à du carbamate de tungstène montre une augmentation de la mortalité par cancer pulmonaire (SMR de 1,30) (Moulin *et al.*, 1998).

Toutefois, l'interprétation des études épidémiologiques disponibles concernant l'impact cancérigène du cobalt par inhalation est difficile car il s'agit le plus souvent d'expositions multiples, notamment avec d'autres cancérigènes comme le nickel et l'arsenic.

Une étude rétrospective aux États-Unis n'a pas permis d'établir de corrélation entre des décès liés au cancer et la présence de 0,03 à 0,54 mg de cobalt/kg/j dans l'eau de boisson (Berg et Burbank, 1972).

Par inhalation, une exposition pendant la vie entière, à des oxydes de cobalt (7,9 mg de cobalt/m³) n'augmente pas l'incidence des tumeurs chez le hamster (Wehner *et al.*, 1977).

Caractère génotoxique :

L'Union Européenne a examiné le cobalt métal (JOCE, 2001), le sulfate de cobalt (JOCE, 2004), le chlorure de cobalt (JOCE, 2004), l'oxyde de cobalt (JOCE, 2001) et le sulfure de cobalt (JOCE, 2001). Aucun d'entre eux n'est classé génotoxique par l'Union Européenne.

Il n'existe pas de résultats d'études des effets génotoxiques du cobalt chez l'homme et chez l'animal suite à une exposition par inhalation, voie orale ou voie cutanée.

Différentes formes de cobalt ont été toutefois évaluées par des tests de mutagenèse. Le cobalt n'apparaît pas mutagène chez les bactéries sous forme de cobalt II. Des résultats positifs ont été mis en évidence pour la valence III du cobalt sur bactéries (Schultz *et al.*, 1982). Une explication possible est une interaction de cette forme de cobalt avec les enzymes de réplication de l'ADN (Inoue *et al.*, 1981 ; Kada *et al.*, 1986 ; Kuroda et Inoue, 1988 ; Mochizuki et Kada, 1982).

Le cobalt métal est génotoxique selon divers autres tests : test de conversion génique sur *S. cerevisiae* (Fukunaga *et al.*, 1982 ; Kharab et Singh, 1985 ; Singh, 1983), test de

COBALT ET SES DÉRIVÉS

clastogénèse sur cellules mammifères (Hamilton-Koch *et al.*, 1986 ; Painter et Howard, 1982), test de transformation sur cellules de hamster (Costa *et al.*, 1982), test d'échanges de chromatides sœurs sur lymphocytes humains (Andersen, 1983).

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

Classification par l'Union Européenne :

L'Européenne a examiné le cobalt métal (JOCE, 2001), le sulfate de cobalt (JOCE, 2004), le chlorure de cobalt (JOCE, 2004), l'oxyde de cobalt (JOCE, 2001) et le sulfure de cobalt (JOCE, 2001). Aucun d'entre eux n'est classé reprotoxique par l'Union Européenne.

Études chez l'homme

Le traitement de femmes enceintes avec du chlorure de cobalt afin de pallier à des troubles hématologiques à la dose de 0,6 mg de cobalt/kg/j pendant 90 jours, n'entraîne pas d'effets sur le développement des fœtus. Toutefois, ces observations se sont limitées à la période péri-natale (Holly, 1955). Un NOAEL de 0,6 mg de cobalt/kg/j a été déterminé pour une exposition de 90 jours au chlorure de cobalt.

Études chez l'animal

Chez le rat exposé par inhalation pendant plus de 16 jours à du sulfate de cobalt, une atrophie testiculaire est décrite pour une concentration de 19 mg de cobalt/m³ (NTP, 1991).

Chez la souris, pour des expositions par inhalation pendant 13 semaines à du sulfate de cobalt, une diminution de la mobilité spermatique est observée pour une concentration de 1,14 mg de cobalt/m³ ainsi qu'une atrophie testiculaire et une augmentation de la longueur du cycle œstral pour une concentration de 11,4 mg de cobalt/m³ (NTP, 1991).

La dégénérescence et l'atrophie testiculaires sont également décrites chez le rat pour des expositions à du chlorure de cobalt par voie orale dans l'eau de boisson pendant 2 à 3 mois pour des doses de 5,7 à 30,2 mg de cobalt/kg/j (Corrier *et al.*, 1985 ; Domingo *et al.*, 1984 ; Mollenhauer *et al.*, 1985 ; Nation *et al.*, 1983 ; Pedigo *et al.*, 1988).

Aucun effet tératogène n'a été observé chez l'animal (Domingo *et al.*, 1985). L'administration de 24,8 mg /kg/j de cobalt sous forme de chlorure de cobalt pendant la gestation (G6-15) ne provoque aucune modification de la croissance fœtale ou du taux de survie chez le rat (Paternian *et al.*, 1988). Il en est de même chez la souris pour une dose de 81,7 mg de cobalt/kg/j administrée du 8^e au 12^e jour de gestation (Seidenberg, 1986).

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est établie à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les

COBALT ET SES DÉRIVÉS

valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

L'INERIS présente en première approche les VTR publiées par l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS. En seconde approche, les VTR publiées par d'autres organismes, notamment Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA, peuvent être retenues pour la discussion si des valeurs existent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Cobalt	ATSDR	Inhalation (chronique)	10	MRL = 1.10^{-4} mg/m ³	2004
		Orale (subchronique)	100	MRL = 1.10^{-2} mg/kg/j	2004

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Non disponibles.

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'ATSDR propose un MRL par inhalation de 1.10^{-4} mg cobalt/m³ pour des expositions chroniques (2004).

Ce MRL est basé sur un NOAEL de $5,3 \cdot 10^{-4}$ mg cobalt/m³ et un LOAEL de $15,1 \mu\text{g}$ cobalt/m³ caractérisé par une diminution des paramètres fonctionnels respiratoires chez des salariés (Nemery *et al.*, 1992).

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour ce calcul correspondant à la variabilité au sein de la population.

Calcul :

$\text{NOAEL}_{(ADJ)} = 0,0053 \text{ mg cobalt/m}^3 (8 \text{ h/24 h}) \times (5 \text{ j/7 j}) = 0,0013 \text{ mg cobalt/m}^3$ (pour une exposition continue)

$0,0013 \text{ mg cobalt/m}^3 \times 10 = 1.10^{-4} \text{ mg}$

COBALT ET SES DÉRIVÉS

L'ATSDR propose un MRL par voie orale de 1.10^{-2} mg cobalt/kg/jour pour des expositions sub-chroniques (2004).

Ce MRL est basé sur un LOAEL de 1 mg cobalt/kg/j caractérisé par la mise en évidence d'une polycythémie chez l'homme exposé à 120 ou 150 mg/j de cobalt pendant 22 jours (Davis et Fields, 1958).

Facteurs d'incertitude : un facteur 100 a été appliqué pour ce calcul. Il se décline en un facteur 10 pour l'utilisation d'un LOAEL et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $1 \text{ mg cobalt/j} / 100 = 1.10^{-2} \text{ mg cobalt /kg/j}$

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHA

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Cobalt	RIVM	Inhalation	100	TCA = 5.10^{-4} mg/m^3	2001
		Orale	30	TDI = $1,4.10^{-3} \text{ mg/kg/j}$	2001

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Non disponibles.

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Le RIVM propose une TCA de 5.10^{-4} mg/m^3 pour une exposition chronique par inhalation (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur se base sur un LOAEC de $0,05 \text{ mg/m}^3$ pour les effets pulmonaires (maladies pulmonaires interstitielles) chez l'homme exposé par inhalation (Sprince *et al.*, 1988).

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est moyenne.

Facteurs d'incertitude : un facteur 100 est appliqué (10 pour la variabilité intraspécifique et 10 pour l'utilisation d'un LOAEL).

Calcul : $0,05 \text{ mg/m}^3 \times 1/100 = 0,5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Le RIVM propose une TDI de $1,4 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale (Baars *et al.*, 2001).

Comme il n'existe pas de données expérimentales d'exposition chronique par voie orale au cobalt chez l'homme et l'animal, la VTR du RIVM se base sur une valeur de LOAEL de 0,04 mg/kg/j pour une exposition subchronique (jusqu'à 8 mois) chez l'homme, pour les effets sur le muscle cardiaque notamment (Morin *et al.*, 1971). Le rôle de l'alcool n'étant pas à exclure dans les effets observés, le RIVM estime que le LOAEL pour la population générale doit être plus élevé et qu'un facteur d'incertitude de 3 pour la variabilité intraspécifique est suffisant.

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est moyenne.

Facteurs d'incertitude : un facteur 30 est appliqué (10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 3 pour la variabilité intraspécifique).

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce chapitre est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aigus ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aigus sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

4.1.1 Organismes aquatiques

Organismes d'eau douce :

Etant donné le nombre élevé de données d'écotoxicité disponibles pour les organismes d'eau douce, seuls les essais chroniques sont retenus (cf. 4.2.1).

Organismes marins :

	Espèce	Substance testée	Critère d'effet	Valeur (mg Co/L)	Référence
Algues	<i>Nitzschia closterium</i>	CoSO ₄	CE ₅₀ (96 h)	24	Rosko et Rachlin, 1975
	<i>Ditylum brightwelli</i>	CoCl ₂	CE ₅₀ (5 j)	0,3	Canterford et Canterford, 1980
Crustacés	<i>Artemia salina</i>	Co(NO ₃) ₃	CL ₅₀ (48 h)	170	Kissa <i>et al.</i> , 1984

COBALT ET SES DÉRIVÉS

	Espèce	Substance testée	Critère d'effet	Valeur (mg Co/L)	Référence
	<i>Artemia salina</i>	Co(NO ₃) ₃	CE ₅₀ (48 h)	10	Kissa <i>et al.</i> , 1984
	<i>Nitocra spinipes</i>	CoCl ₂	CL ₅₀ (96 h)	4,5	Bengtsson, 1978

Il n'existe pas de données valides sur organismes benthiques.

4.1.2 Organismes terrestres

Il n'existe pas de données valides sur organismes terrestres.

4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

4.2.1 Organismes aquatiques

Les données sont pour la plupart extraites de RIVM (1999).

Organismes d'eau douce :

	Espèces	Substance	Critère d'effet	Valeur (µg Co/L)	Référence
Algues	<i>Spirulina platensis</i>	CoCl ₂	NOEC (7 j)	500	Sharma <i>et al.</i> , 1987
	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	CoSO ₄	NOEC (6 j)	58	Wong, 1980
	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	CoSO ₄	NOEC (6 j)	69	Wong, 1980
	<i>Selenastrum capricornutum</i>		NOEC (72 h)	10-15	TNO, 1992
	<i>Scenedesmus</i>	CoCl ₂	NOEC (96 h)	500	Bringmann et Kühn, 1959
Crustacés	<i>Daphnia magna</i>	CoCl ₂	NOEC ⁽¹⁾ (21 j)	5	Biesinger et Christensen, 1972
Poissons	<i>Pimephales promelas</i>		MATC (28 j)	290	Diamond <i>et al.</i> , 1992
	<i>Brachydanio rerio</i>	CoCl ₂	NOEC (16 j)	60	Dave et Xiu, 1991
	<i>Cyprinus carpio</i> (œufs)	CoCl ₂	NOEC	110	Kapur et Yadav, 1982

⁽¹⁾ 16% d'effets ont été observés à 10µg/L, en conséquence nous prendrons NOEC= 10/2 = 5 µg/L.

Organismes marins :

COBALT ET SES DÉRIVÉS

	Espèces	Substance	Critère d'effet	Valeur (mg Co/L)	Référence
Crustacés	<i>Carcinus maenas</i> (adulte)	CoCl ₂	NOEC (10 j)	110	Amiard, 1976
	<i>Homarus vulgaris</i> (larves stade 3)	CoCl ₂	NOEC (9 j)	0,45	Amiard, 1976
Poissons	<i>Blennius pholis</i> (adulte)	CoCl ₂	NOEC (15 j)	45	Amiard, 1976

Il n'existe pas de données valides sur organismes benthiques.

4.2.2 Organismes terrestres

Organismes	Espèce	Substance	Critère d'effet	Valeur (mg/kg)	Référence
Annélides	<i>Eisenia fetida</i>	CoCl ₂	NOEC (24 s)	240	Neuhauser <i>et al</i> , 1984
	<i>Eisenia fetida</i>		NOEC (8 s)	300-3 000	Hartenstein <i>et al</i> , 1981

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Etiquetage - Milieu de travail

France : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 29 avril 2004 portant la 29^e adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Cobalt

Indication de danger : Xn

Phrases de risque : R 42/43 - 53

Conseils de prudence : S 2 - 22 - 24 - 37 - 61

Chlorure de cobalt

Indications de danger : T, N

Phrases de risque : R 49 - 22 - 42/43 - 50/53

Conseils de prudence : S 2 - 22 - 53 - 45 - 60 - 61

Limites de concentration

COBALT ET SES DÉRIVÉS

$C \geq 25 \%$	T, N; R49-22-42/43-50/53
$2,5 \% \leq C < 25 \%$	T, N; R49-22-42/43-51/53
$1 \% \leq C < 2,5 \%$	T; R49-42/43-52/53
$0,25 \% \leq C < 1 \%$	T; R49-52/53
$0,01 \% \leq C < 0,25 \%$	T; R49

Nitrate de cobalt

Non concerné

Oxyde de cobalt

Indications de danger : Xn, N

Phrases de risque : R 22 - 43 - 50/53

Conseils de prudence : S 2 - 24 - 37 - 60 - 61

Sulfate de Cobalt

Indications de danger T, N

Phrases de risque : R 49 - 22 - 42/43 - 50/53

Conseils de prudence : S 2 - 22 - 53 - 45 - 60 - 61

Limites de concentration :

$C \geq 25 \%$	T, N; R49-22-42/43-50/53
$2,5 \% \leq C < 25 \%$	T, N; R49-42/43-51/53
$1 \% \leq C < 2,5 \%$	T; R49-42/43-52/53
$0,25 \% \leq C < 1 \%$	T; R49-52/53
$0,01 \% \leq C < 0,25 \%$	T; R49

Sulfure de cobalt

Indications de danger : Xi, N

Phrases de risque : R 43 - 50/53

Conseils de prudence : S 2 - 24 - 37 - 60 - 61

COBALT ET SES DÉRIVÉS

5.2 Nomenclature Installations classées (IC)

France : Décret n° 53-578 du 20 mai 1953 modifié relatif à la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement mise à jour par le Ministère de l'écologie et du développement durable « Nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement » (2002).

La liste des rubriques mentionnées est indicative et ne se veut pas exhaustive.

Rubriques : 1171 - 1172 - 1176 - 2450 - 2523 - 2531 - 2546 - 2560 - 2561 - 2565 - 2640

5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France

Notes documentaires INRS ND 2098 (2004) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" et ND 2190-191-03 "Indices biologiques d'exposition".

- Air : Non concerné
- Indices biologiques d'exposition :
 - Sang : 1 µg/L
 - Urine : 15 µg/L

5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

5.4.1 Qualité des eaux de consommation

France :

- Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Non concerné.

UE :

- Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Non concerné.

OMS :

- Directives de qualité pour l'eau de boisson (2004)

Non concerné.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

5.4.2 Qualité de l'air

France :

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

Non concerné

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

Non concerné

UE :

- Directive 1999/CE du Conseil du 22 avril 1999 relative à la fixation de valeurs limites pour l'anhydride sulfureux, le dioxyde d'azote et les oxydes d'azote, les particules et le plomb dans l'air ambiant (CE, 1999).

Non concerné

- Directive 2000/69/CE du 16 novembre 2000 concernant les valeurs limites pour le benzène et le monoxyde de carbone dans l'air ambiant (CE, 2000).

Non concerné

- Directive 2002/3/CE du Conseil du 12 février 2002 relative à l'ozone dans l'air ambiant.

Non concerné

- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).

Non concerné

OMS :

- Directives de qualité pour l'air (2000).

Non concerné.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang	0,57-0,79 µg/dl (Ichikawa <i>et al.</i> , 1985)
Urine	59-78 µg/L (Ichikawa <i>et al.</i> , 1985)
Cheveux	ND
Placenta	ND

ND : non déterminé

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

5.5.1 Compartiment aquatique

Des données sont disponibles pour les organismes marins et les organismes d'eau douce. Une PNEC peut être déterminée pour chacun de ces compartiments.

Pour l'eau douce, des données d'écotoxicité chronique sont disponibles pour les trois niveaux trophiques (algues, crustacés et poissons). Un facteur d'incertitude de 10 est donc applicable à la plus faible valeur d'écotoxicité chronique. La NOEC la plus faible est celle rapportée pour *Daphnia magna* par Biesinger et Christensen (1972) : NOEC (21j) = 5 µg/L.

D'où :

$$\text{PNEC}_{\text{EAU-DOUCE}} = 0,5 \mu\text{g/L}$$

Pour le milieu marin, des données chroniques sur organismes marins sont disponibles pour deux niveaux trophiques (crustacés et poissons) en plus des données chroniques disponibles pour trois niveaux trophiques d'espèces d'eau douce. Un facteur d'incertitude de 50 s'applique donc à la plus faible des NOECs qui est celle rapportée pour *Daphnia magna* par Biesinger et Christensen (1972) .

D'où :

$$\text{PNEC}_{\text{EAU-MARINE}} = 0,1 \mu\text{g/L}.$$

COBALT ET SES DÉRIVÉS

5.5.2 Compartiment sédimentaire

Compte tenu de l'absence de résultats de toxicité vis à vis des organismes benthiques, il n'est pas possible de dériver une PNEC pour les sédiments.

5.5.3 Compartiment terrestre

Il existe des résultats d'essais long terme sur des vers de terre (NOEC (24 sem) = 240 mg/kg). La PNEC est obtenue à l'aide d'un facteur d'extrapolation de 100.

D'où :

$$PNEC_{SOL} = 2,4 \text{ mg/kg sol sec}$$

6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Familles de substances

Le cobalt et ses composés.

6.2 Principes généraux

Les méthodes décrites dans la suite de ce chapitre concernent le cobalt et ses composés, qui seront toujours dosés sous forme de cobalt.

6.2.1 Eau

Prélèvement

Les échantillons doivent être prélevés dans des flacons (plastique ou verre borosilicaté) préalablement lavés à l'acide nitrique et rincés à l'eau déminéralisée. Toutes les eaux étant susceptibles de se modifier plus ou moins rapidement par suite de réactions physiques, chimiques ou biologiques, il convient de prendre des précautions en terme de transport et de conservation de l'échantillon avant analyse (par acidification à un pH < 2). Par ailleurs, il faut veiller à remplir les flacons pour qu'il n'y ait pas d'air au-dessus de l'échantillon.

Extraction

Il est possible de doser le cobalt sous trois formes :

- Le cobalt dissous, il se retrouve dans la phase liquide du prélèvement d'eau qui est récupérée après filtration sur membrane de porosité 0,45 µm.
- Le cobalt particulaire, il se retrouve sur le filtre de porosité 0,45 µm, et il est dosé après attaque acide du filtre.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

- Le cobalt total, il est obtenu en faisant la somme des dosages du cobalt dissous et du cobalt particulaire ; il est cependant possible d'effectuer l'analyse de l'élément total en procédant à une digestion appropriée de l'eau (sans l'avoir filtrée au préalable). Cette méthode est adaptée uniquement lorsque la quantité de matières en suspension (particules) n'est pas trop importante.

Dosage

A ce stade de l'analyse, tous les échantillons (d'air, d'eaux ou de sols) se trouvent sous forme liquide dans un milieu acide.

Il existe différentes méthodes spectroscopiques pour l'analyse du cobalt.

Description des techniques analytiques

- La spectrométrie d'absorption atomique avec flamme (F-AAS);
- La spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (GF-AAS).

Ces deux méthodes fonctionnent sur le même principe de détection (absorption de la lumière émise par une lampe " cobalt "). La différence entre les 2 méthodes se situe au niveau de l'atomisation : la flamme ne permet pas une atomisation optimale pour atteindre des limites de détection aussi faibles qu'au four graphite.

- La spectrométrie d'émission atomique couplée à une torche à plasma (ICP-AES)

Cette méthode fonctionne sur le principe inverse de la précédente en terme de détection, il s'agit d'obtenir un spectre caractéristique des raies du cobalt suite à une atomisation qui a lieu dans un plasma d'argon. L'intensité de ces raies est proportionnelle à la quantité d'atomes présents en solution. Cette technique permet de doser de fortes comme de faibles concentrations.

- La spectrométrie de masse couplée à une torche à plasma (ICP-MS)

Cette méthode permet l'introduction de l'échantillon dans un plasma d'argon, il est ainsi ionisé et les ions sont séparés dans le spectromètre de masse en fonction du rapport masse/charge (m/z). Les rapports m/z sont caractéristiques de l'élément.

6.2.2 Air

Prélèvement

Les méthodes normalisées qui existent s'appliquent au domaine de l'hygiène et au domaine de l'émission.

Dans le cadre de l'hygiène, il s'agit d'effectuer un prélèvement de particules sur un filtre à des débits de l'ordre du litre/minutes.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Dans le cadre de la qualité de l'air, elle concerne l'émission de sources fixes et la détermination de l'émission totale de métaux lourds et d'autres éléments spécifiques dont le cobalt.

Il n'existe pas à ce jour de méthodes de référence pour cette substance dans l'air ambiant.

Extraction

Les filtres sont minéralisés par chauffage dans une solution d'acide nitrique ou un mélange d'acides (en fonction de la nature des filtres). La minéralisation peut être réalisée par voie micro-onde. Le minéralisat est ensuite repris à l'eau distillée et convient dans ce cas à l'analyse par absorption atomique, ICP-Optique ou ICP-MS.

Dosage

A ce stade de l'analyse, tous les échantillons (d'air, d'eaux ou de sols) se trouvent sous forme liquide dans un milieu acide.

Il existe différentes méthodes spectroscopiques pour l'analyse du cobalt.

Description des techniques analytiques

- La spectrométrie d'absorption atomique avec flamme (F-AAS) ;
- La spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (GF-AAS).

Ces deux méthodes fonctionnent sur le même principe de détection (absorption de la lumière émise par une lampe " cobalt "). La différence entre les 2 méthodes se situe au niveau de l'atomisation : la flamme ne permet pas une atomisation optimale pour atteindre des limites de détection aussi faibles qu'au four graphite.

- La spectrométrie d'émission atomique couplée à une torche à plasma (ICP-AES)

Cette méthode fonctionne sur le principe inverse de la précédente en terme de détection, il s'agit d'obtenir un spectre caractéristique des raies du cobalt suite à une atomisation qui a lieu dans un plasma d'argon. L'intensité de ces raies est proportionnelle à la quantité d'atomes présents en solution. Cette technique permet de doser de fortes comme de faibles concentrations.

- La spectrométrie de masse couplée à une torche à plasma (ICP-MS)

Cette méthode permet l'introduction de l'échantillon dans un plasma d'argon, il est ainsi ionisé et les ions sont séparés dans le spectromètre de masse en fonction du rapport masse/charge (m/z). Les rapports m/z sont caractéristiques de l'élément.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

6.2.3 Sols

Prélèvement

Pré-traitement de l'échantillon avant analyse

L'échantillon est séché (air, étuve à 40 °C ou lyophilisation selon la nature du sol) puis tamisé à 2 mm. Le refus de tamisage est conservé et le tamisat est broyé à une dimension inférieure à 200 µm avant minéralisation.

Extraction

Le traitement préalable des sols requiert une mise en solution du cobalt par attaque acide.

Le traitement des échantillons peut être effectué par chauffage micro-onde (ouvert ou fermé). Outre les méthodes traitant de l'analyse des métaux dans les sols pollués, il est également possible de se rattacher aux méthodes dédiées à la caractérisation des déchets.

Dans ce domaine, il existe deux projets de normes qui concernent plusieurs métaux (dont le cobalt) :

- la NF EN 13656 qui décrit une méthode de digestion complète réalisée par micro-onde avec un mélange d'acide fluorhydrique, d'acide nitrique et d'acide chlorhydrique.
- la NF EN 13657 qui décrit une extraction à l'eau régale en micro-onde.

Les solutions produites conviennent à l'analyse par absorption atomique flamme et four, ICP-AES et ICP-MS.

Dosage

A ce stade de l'analyse, tous les échantillons (d'air, d'eaux ou de sols) se trouvent sous forme liquide dans un milieu acide.

Il existe différentes méthodes spectroscopiques pour l'analyse du cobalt.

Description des techniques analytiques

- La spectrométrie d'absorption atomique avec flamme (F-AAS) ;
- La spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (GF-AAS).

Ces deux méthodes fonctionnent sur le même principe de détection (absorption de la lumière émise par une lampe "cobalt"). La différence entre les 2 méthodes se situe au niveau de l'atomisation : la flamme ne permet pas une atomisation optimale pour atteindre des limites de détection aussi faibles qu'au four graphite.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

- La spectrométrie d'émission atomique couplée à une torche à plasma (ICP-AES)

Cette méthode fonctionne sur le principe inverse de la précédente en terme de détection, il s'agit d'obtenir un spectre caractéristique des raies du cobalt suite à une atomisation qui a lieu dans un plasma d'argon. L'intensité de ces raies est proportionnelle à la quantité d'atomes présents en solution. Cette technique permet de doser de fortes comme de faibles concentrations.

- La spectrométrie de masse couplée à une torche à plasma (ICP-MS)

Cette méthode permet l'introduction de l'échantillon dans un plasma d'argon, il est ainsi ionisé et les ions sont séparés dans le spectromètre de masse en fonction du rapport masse/charge (m/z). Les rapports m/z sont caractéristiques de l'élément.

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Présentation des méthodes

A / NF X 43-275 : Qualité de l'air - Air des lieux de travail - Dosage d'éléments présents dans l'air des lieux de travail par spectrométrie atomique (juin 2002)

Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode générale de dosage d'éléments (tels que Ag, Al, Sb, Ba, Be, Bi, B, Cd, Ca, Cs, Ce, Cr, Co, Cu, Sn, Fe, La, Li, Mg, Mn, Mo, Nd, Ni, Pb, K, Se, Sr, Ta, Tl, Ti, W, U, V, Y, Zn et Zr) présents dans les particules d'aérosols, quelle que soit la méthode d'échantillonnage. Le dosage est réalisé par spectrométrie atomique (absorption ou émission).

Elle ne convient pas pour évaluer l'exposition totale à un élément quand celui-ci est présent simultanément sous forme de composés volatils et de particules.

Principe

Les particules de l'aérosol présentes dans l'air à analyser sont captées au moyen d'une tête de prélèvement associée à un dispositif de séparation et/ou de recueil de particules, par exemple un système porte-filtre et un filtre. Elles sont ensuite mises en solution par les méthodes chimiques d'attaque acide.

La mise en solution est effectuée de préférence dans la cassette ayant servi au prélèvement pour éviter les pollutions. L'analyse est effectuée par absorption atomique flamme, par absorption atomique four graphite ou par ICP Optique. Un étalonnage externe est utilisé lors de l'emploi de ces trois techniques.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

B / XP X 43-051 : Qualité de l'air - Émission de sources fixes. Détermination de l'émission totale de métaux lourds et d'autres éléments spécifiques (janvier 2001)

Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode de référence manuelle pour déterminer la concentration massique en éléments spécifiques (Sb, As, Cd, Cr, Co, Cu, Pb, Mn, Ni, Tl, V) dans des effluents gazeux. La gamme de concentration en éléments spécifiques est comprise entre 0,005 et 5 mg/m³.

Il convient d'utiliser du matériel résistant à la corrosion et inerte pour tout dispositif en contact avec l'échantillon afin d'éviter sa contamination en éléments métalliques. Tout le matériel en contact avec l'échantillon doit être nettoyé que ce soit pour le prélèvement ou la minéralisation pour éviter toute source de pollution.

Principe

Il s'agit de prélever de manière isocinétique un échantillon représentatif d'un effluent gazeux pendant un temps donné, en contrôlant le débit et en connaissant le volume prélevé. Les poussières présentes sont recueillies sur un filtre, puis les vapeurs sont piégées dans des barboteurs contenant une solution appropriée. Les filtres et les barboteurs sont récupérés pour une analyse ultérieure. Les résultats sont exprimés en mg/m³ pour chaque métal ou élément spécifique.

C / NF EN ISO 5667 - 3 Qualité de l'eau - Échantillonnage - Guide général pour la conservation et la manipulation des échantillons (février 1996)

Domaine d'application

La norme donne des directives sur les précautions à prendre pour la conservation et le transport des échantillons d'eau. Cette norme présente en particulier le type de flacons et la méthode de conditionnement à utiliser pour la conservation optimale de chaque élément trace à doser.

D / NF EN ISO 15587-1 et -2 Qualité de l'eau - Digestion pour la détermination de certains éléments dans l'eau (mai 2002)

Domaine d'application

Cette méthode permet d'extraire des éléments traces dans une eau en utilisant l'eau régale (partie 1 de la norme) ou l'acide nitrique (partie 2 de la norme) comme agent de digestion. Elle est applicable à tous les types d'eau dont la concentration massique en solides en suspension est inférieure à 20 g/L et la concentration massique en COT, exprimée en carbone est inférieure à 5 g/L.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Principe

La prise d'essai est digérée avec de l'eau régale à une température définie. Elle doit au moins atteindre la température d'ébullition (103 °C) et ne pas dépasser 175 °C. Au point d'ébullition, la durée minimale nécessaire à la libération de la fraction digestible est de 2 heures. La digestion peut se faire dans différents systèmes de chauffage (chauffage électrique, micro-onde système ouvert, micro-onde système fermé ou autoclave système fermé).

Domaine d'application

La norme prescrit une méthode de dosage pour 33 éléments (totaux, dissous ou particuliers) dans les eaux brutes, potables ou résiduaires. La limite de détection pour le cobalt se situe à 0,01 mg/L pour la longueur d'onde 228,616 nm.

Le choix des longueurs d'onde dépend de la matrice car il existe plusieurs types d'interférences pouvant conduire à des inexactitudes dans le dosage des éléments à l'état de traces. Pour remédier à ces problèmes d'interférences, il est possible soit de réaliser un balayage en longueur d'onde pour détecter toute éventuelle interférence spectrale, soit de compenser les interférences dues au bruit de fond par une correction du bruit de fond au voisinage de la raie analytique.

Dans le cas du cobalt, l'élément interférent signalé est le Ti pour la longueur d'onde 228,616 nm.

Principe

Cette méthode consiste à mesurer l'émission atomique par une technique de spectroscopie optique. Les échantillons sont nébulisés et l'aérosol est transporté dans une torche à plasma où se produit l'excitation. Les spectres d'émission des raies caractéristiques sont dispersés par un réseau et l'intensité des raies est mesurée par un détecteur.

F / FD T 90-112 Qualité de l'eau - Dosage de huit éléments métalliques (Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ag, Pb) par spectrométrie d'absorption atomique dans la flamme (juillet 1998)

Domaine d'application

Cette norme décrit deux méthodes de dosages dans les eaux, par absorption atomique flamme de huit éléments métalliques.

- *la méthode directe* : elle est applicable quand les concentrations des éléments à doser sont élevées et quand il n'y a pas d'interférences notables (le domaine de dosage pour le cobalt dans ce cas se situe entre 0,1 et 10 mg/L).

COBALT ET SES DÉRIVÉS

- *la méthode de dosage après complexation et extraction* : elle est applicable à des eaux peu chargées en matières organiques (le domaine de dosage pour le cobalt dans ce cas se situe entre 1 et 200 µg/L).

Principe

L'échantillon est nébulisé dans la flamme d'un spectromètre d'absorption atomique. La concentration de chaque élément est donnée directement par la courbe d'étalonnage quand l'appareil est équipé d'un dispositif de correction de fond continu ou indirectement après avoir effectué une correction de l'absorbance non spécifique.

G / projet ISO/CD 17291 Qualité de l'eau - Détermination de 61 éléments par ICP-MS (décembre 2001)

Domaine d'application

La norme décrit une méthode de dosage pour 61 éléments dans les eaux potables et relativement peu chargées. Elle peut s'étendre aux boues et sédiments après digestion en tenant compte des interférences possibles. Dans les eaux potables et relativement peu polluées, pour la plupart des éléments les limites de dosage se situent entre 0,1 et 1 µg/L. Les limites peuvent être plus élevées quand il y a la présence d'interfèrent ou d'effet mémoire.

Il existe deux types d'interférences :

1. Cobalt avec l'isotope 59 du cobalt, il existe une interférence avec le CaO, CaOH, MgCl.
2. Les interférences non spectrales proviennent des différentes propriétés physiques des solutions (matrice, viscosité) qui ont tendance à avoir un effet sur le signal et dans ce cas elles peuvent être corrigées avec l'utilisation d'un étalon interne ou par dilution de l'échantillon.

Elles peuvent également provenir de la salinité de la solution ou des résidus de l'échantillon qui ont tendance à créer un effet mémoire, d'où la nécessité d'utiliser des contrôles avec des blancs de solution.

Principe

Cette méthode consiste à mesurer les ions par un spectromètre de masse après nébulisation dans une torche à plasma où se produit l'excitation. Les rapports masse/charge sont caractéristiques de l'élément à doser.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

H / ISO/DIS 15586 - Qualité de l'eau - Détermination d'éléments traces par spectrométrie d'absorption atomique four graphite (septembre 2002) Domaine d'application

La norme décrit une méthode de dosage par spectrométrie d'absorption atomique four graphite pour plusieurs éléments (Ag, Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, Tl, V, Zn) dans les eaux de surface, les eaux souterraines, les eaux de rejet, les eaux potables et les sédiments. Cette méthode permet d'atteindre de faibles concentrations.

Principe

L'échantillon est injecté dans le four d'un spectromètre d'absorption atomique avec atomisation électrothermique. Les mesures d'absorbance sont réalisées à 240,7 nm en utilisant le $Mg(NO_3)_2$ comme modifiant de matrice.

Certaines solutions comme les eaux de rejets ou la digestion des éléments peuvent contenir une grande quantité de substances pouvant affecter les résultats. Une concentration élevée en chlorures peut rendre certains éléments plus volatils et occasionner des pertes pendant l'étape de pyrolyse. Il est conseillé d'utiliser des tubes pyrolytiques, des plates-formes, des modifiants de matrice, la technique des ajouts dosés ou une correction de fond pour minimiser ces effets.

I / X 31-150 - Sols, sédiments, matières fertilisantes pour la détermination d'éléments métalliques traces (décembre 1993)

Domaine d'application

Cette norme expérimentale décrit les conditions de préparation des échantillons reçus au laboratoire en vue de la détermination d'éléments totaux en traces. Elle s'applique plus particulièrement aux échantillons de terre, sédiments, matières fertilisantes et support de culture.

Principe

Il s'agit d'une description des suites d'opérations à mener telles que le tamisage, la pesée, la lyophilisation, le broyage ou l'homogénéisation.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

J / NF X 31-147 Qualité des sols - Sols, sédiments - Mise en solution totale par attaque acide (juillet 1996)

Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode de mise en solution de certains éléments mineurs et majeurs dans les sols par attaque à l'acide fluorhydrique (HF) et perchlorique. Cette méthode conduit à l'obtention d'une solution pour un dosage par spectrométrie d'absorption atomique ou d'émission atomique. Elle permet de mettre en solution les éléments suivants : Al, Ba, Cd, Ca, Cs, Cr, Co, Cu, Fe, Li, Mg, Mn, Ni, P, Pb, K, Sr, V, Zn.

Principe

L'échantillon est d'abord calciné à 450 °C puis mis en solution dans de l'acide fluorhydrique concentré en présence d'acide perchlorique. Le tout est évaporé et le résidu est repris par de l'acide chlorhydrique.

K / NF EN 13657 Caractérisation des déchets. Digestion en vue de la détermination ultérieure de la part des éléments solubles à l'eau régale contenus dans les déchets (février 2003)

Domaine d'application

Cette norme décrit la méthode de digestion assistée par micro-onde avec un mélange à l'eau régale. Les solutions produites conviennent à l'analyse, par exemple par absorption atomique flamme, absorption atomique four graphite, ICP-AES et ICP-MS.

Les problèmes de pollution peuvent intervenir au moment de la préparation des échantillons à cause des risques de contamination des échantillons par l'environnement (air, poussières).

Il faut également prendre des précautions en terme de nettoyage de la verrerie (utiliser de préférence de l'acide nitrique 10 % pour son nettoyage).

Dans les cas de filtration, il convient également de prendre les précautions en terme de propreté pour éviter l'introduction d'impuretés.

Principe

Cette méthode consiste à digérer un échantillon avec un mélange d'eau régale par la technique de chauffage micro onde (en système ouvert ou fermé).

COBALT ET SES DÉRIVÉS

6.3.2 Autres méthodes

L / NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) 7027 cobalt and compound, as Co (août 1994)

M / OSHA Method ID-213: tungsten and cobalt in workplace atmosphere (ICP analysis) (february 1994)

N / OSHA Method ID-121: Metal and metalloïd particulates in workspace atmospheres, atomic absorption (1985, revised february 2002)

O / OSHA Method 125G: Metal and metalloïd particulates in workspace atmospheres (ICP analysis) - november (1988, revised april 1991)

P / NIOSH 7300 - Elements by ICP - 15 august 1990 (revised 15 august 1994)

Q / ISO 8288 - Qualité de l'eau - Dosage du cobalt, nickel, cuivre, zinc, cadmium et plomb - Méthodes par spectrométrie d'absorption atomique avec flamme (mars 1986)

R / FD T 90-119 - Qualité de l'eau - Dosage d'éléments minéraux (Al, Sb, Ag, As, Ba, Co, Cu, Sn, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Ti, V) par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (juillet 1998)

S / EPA Test method - Method 7000A: Atomic absorption methods (july 1992)

T / EPA Method 7201: cobalt (atomic absorption, furnace technique) (september 1986)

U / ISO 11047 - Qualité du sol - Dosage du cadmium, chrome, cobalt, cuivre, plomb, manganèse, nickel et zinc dans des extraits de sol à l'eau régale - méthode par spectrométrie d'absorption atomique four et flamme (mai 1998)

V / ISO 14870 - Qualité du sol - Extraction des éléments traces par une solution tamponnée DTPA (mars 2002)

W / NF EN 13656 - Caractérisation des déchets - Digestion par un mélange d'acide fluorhydrique, nitrique et chlorhydrique en vue de la détermination ultérieure de plusieurs éléments (janvier 2003)

X / NF ISO 11466 : Qualité du sol : Extraction des éléments en traces solubles dans l'eau régale(juin1995)

COBALT ET SES DÉRIVÉS

6.3.3 Tableau de synthèse

	Air	Eaux	Sols
Prélèvement et pré-traitement	A, B, L, M, N, O, P	C	I
Extraction	A, B, L, M, N, O, P	D, E, F	J, K, U, V, W, X
Dosage	A, L, M, N, O, P	E, F, G, H, Q, R, S, T	

7. BIBLIOGRAPHIE

Adriano D.C. (1986) - Trace elements in the terrestrial environment New York (USA), Springer-Verlag

Alexander C.S. (1969) - Cobalt and the heart. *Ann Intern Med*, **70**, 2, 411-413.

Alexander C.S. (1972) - Cobalt-beer cardiomyopathy. A clinical and pathologic study of twenty-eight cases. *Am J Med*, **53**, 4, 395-417.

Alomar A., Conde-Salazar L. and Romaguera C. (1985) - Occupational dermatoses from cutting oils. *Contact Dermatitis*, **12**, 3, 129-138.

Amiard J.C. (1976) - Etude expérimentale de la toxicité aiguë de sels de cobalt, d'antimoine, de strontium et d'argent chez quelques crustacés et leurs larves et chez quelques téléostéens. *Rev Intern Océan Med*, **43**, 79-95.

Andersen O. (1983) - Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange (SCE) in a macrophagelike cell line. *Environ Health Perspect*, **47**, 239-253.

Anttila S., Sutinen S., Paananen M., Kreuz K.E., Sivonen S.J., Grekula A. and Alapieti T. (1986) - Hard metal lung disease: a clinical, histological, ultrastructural and X-ray microanalytical study. *Eur J Respir Dis*, **69**, 2, 83-94.

ATSDR (1992) - Toxicological Profiles for cobalt. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

ATSDR (2001) - Toxicological Profiles for cobalt. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Barborik M. and Dusek J. (1972) - Cardiomyopathy accompanying industrial cobalt exposure. *Br Heart J*, **34**, 1, 113-116.

Barceloux D.G. (1999) - Cobalt. *J Toxicol Clin Toxicol*, **37**, 2, 201-206.

Beck A.O., Kipling M.D. and Heather J.C. (1962) - Hard metal disease. *Br J Ind Med*, **19**, 239-251.

Bengtsson B.E. (1978) - Use of a harpacticoid copepod in toxicity tests. *Mar Pollut Bull*, **9**, 9, 238-241.

Berg J.W. and Burbank F. (1972) - Correlations between carcinogenic trace metals in water supplies and cancer mortality. *Ann N Y Acad Sci*, **199**, 249-264.

Beyersmann D. and Hartwig A. (1992) - The genetic toxicology of cobalt. *Toxicol Appl Pharmacol*, **115**, 1, 137-145.

Biesinger K.E. and Christensen G.M. (1972) - Effects of various metals on the survival, growth, reproduction, and metabolism of *Daphnia magna*. *J Fish Res Board Can*, **29**, 1691-1700.

Brewer G. (1940) - A statistical study of cobalt polycythemia in dog. *Am J Physiol*, **128**, 345-348.

Bringmann G. and Kühn R. (1959) - Vergleichende wasser-toxikologische Untersuchungen an Bakterien, Algen und Kleinkrebsen. *Gesundheit-Ingenieur.*, **80**, 115-120.

Bucher J.R., Hailey J.R., Roycroft J.R., Haseman J.K., Sills R.C., Grumbein S.L., Mellick P.W. and Chou B.J. (1999) - Inhalation toxicity and carcinogenicity studies of cobalt sulfate. *Toxicol Sci*, **49**, 1, 56-67.

Canterford G.S. and Canterford D.R. (1980) - Toxicity of Heavy Metals to the Marine Diatom *Ditylum brightwellii* (West) Grunow: Correlation between Toxicity and Metal Speciation. *J Mar Biol Assoc U K*, **60**, 1, 227-242.

Cawse P.A., Jones I.S. and Cox G.M. (1976) - Cultivation and multi-element analysis of vegetables and grass in soil contaminated with trace elements. *Can. J. Plant Sci*, **56**, 1, 127-131.

CE (1996) - Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg.

CE (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

CE (1999). Directive 99/30/CE du Conseil du 22 avril 1999. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (2000). Directive 00/69/CE du Conseil du 16 novembre 2000. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (2004). Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

Christensen J.M., Poulsen O.M. and Thomsen M. (1993) - A short-term cross-over study on oral administration of soluble and insoluble cobalt compounds: sex differences in biological levels. *Int Arch Occup Environ Health*, **65**, 4, 233-240.

Clyne N., Lins L. and Pehrsson S. (1988) - Distribution of cobalt in myocardium, skeletal muscle and serum in exposed and unexposed rats. *Trace Elem Med*, **5**, 52-54.

Corrier D.E., Mollenhauer H.H., Clark D.E., Hare M.F. and Elissalde M.H. (1985) - Testicular degeneration and necrosis induced by dietary cobalt. *Vet Pathol*, **22**, 6, 610-616.

Costa M., Heck J.D. and Robison S.H. (1982) - Selective phagocytosis of crystalline metal sulfide particles and DNA strand breaks as a mechanism for the induction of cellular transformation. *Cancer Res*, **42**, 7, 2757-2763.

Cugell D.W. (1992) - The hard metal diseases. *Clin Chest Med*, **13**, 2, 269-279.

Dave G. and Xiu R.Q. (1991) - Toxicity of mercury, copper, nickel, lead, and cobalt to embryos and larvae of zebrafish, *Brachydanio rerio*. *Arch Environ Contam Toxicol*, **21**, 1, 126-134.

Davis J. (1937) - Cobalt polycythemia in dog. *Proc Soc Exp Biol Med*, **37**, 96-99.

Davis J. and Fields J. (1958) - Experimental production of polycythemia in humans by administration of cobalt chloride. *Proc Soc Exp Biol Med*, **99**, 493-495.

Davison A., Haslam I.L. and Corrin B. (1983) - Interstitial lung disease and asthma in hard-metal workers: Bronchoalveolar lavage, ultrastructural and analytical findings and results of bronchial provocation tests. *Thorax*, **38**, 119-128.

Demedts M., Gheysens B. and Nagels J. (1984) - Cobalt lung in diamond polishers. *Am Rev Respir Dis*, **130**, 130-135.

Deng J.F., Sinks T., Elliot L., Smith D., Singal M. and Fine L. (1991) - Characterisation of respiratory health and exposures at a sintered permanent magnet manufacturer. *Br J Ind Med*, **48**, 9, 609-615.

Diamond J.M., Winchester E.L., Mackler D.G., Rasnake W.J., Fanelli J.K. and Gruber D. (1992) - Toxicity of cobalt to freshwater indicator species as a function of water hardness. *Aquat Toxicol*, **22**, 3, 163-179.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Domingo J.L. (1989) - Cobalt in the environment and its toxicological implications. *Rev Environ Contam Toxicol*, **108**, 105-132.

Domingo J.L., Llobet J.M. and Bernat R. (1984) - A study of the effects of cobalt administered orally to rats. *Arch Pharmacol Toxicol*, **10**, 1, 13-20.

Domingo J.L., Paternain J.L., Llobet J.M. and Corbella J. (1985) - Effects of cobalt on postnatal development and late gestation in rats upon oral administration. *Rev Esp Fisiol*, **41**, 3, 293-298.

Dooms-Goossens A., Ceuterick A. and Vanmaele N. (1980) - Follow-up study of patients with contact dermatitis caused by chromates, nickel, and cobalt. *Dermatologica*, **160**, 249-260.

Duckham J.M. and Lee H.A. (1976) - The treatment of refractory anaemia of chronic renal failure with cobalt chloride. *Q J Med*, **45**, 178, 277-294.

FDRL (1984a) - Acute oral LD50 study of cobalt sulphate lot n°S88336/A in Sprague-Dawley rats. Food and Drug research Laboratories. Waverly, NY. FDRL study n°8005D.

FDRL (1984b) - Study of cobalt (II) carbonate tech gr. COCOS, lot #030383 in Sprague-Dawley rats. Food and Drug research Laboratories. Waverly, NY.

FDRL (1984c) - Acute oral toxicity study of cobalt oxide tricobalt tetraoxide on Sprague-Dawley rats. Food and Drug Research Laboratories. Waverly, NY.

Fischer T. and Rystedt I. (1983) - Cobalt allergy in hard metal workers. *Contact Dermatitis*, **9**, 2, 115-121.

Forni A. (1994) - Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of hard metal disease. *Sci Total Environ*, **150**, 1-3, 69-76.

Foster P.P., Pearman I. and Ramsden D. (1989) - An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodispersed cobalt particles - part II : Lung clearance of inhaled cobalt oxide in man. *J Aerosol Sci*, **20**, 189-204.

Fukunaga M., Kurachi Y. and Mizuguchi Y. (1982) - Action of some metal ions on yeast chromosomes. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, **30**, 8, 3017-3019.

Gennart J.P. and Lauwerys R. (1990) - Ventilatory function of workers exposed to cobalt and diamond containing dust. *Int Arch Occup Environ Health*, **62**, 4, 333-336.

Gheysens B., Auwerx J., Van-den-Eeckhout A. and Demedts M. (1985) - Cobalt-induced bronchial asthma in diamond polishers. *Chest*, **88**, 5, 740-744.

GRNC (1999) - Modèles de transfert des radionucléides dans l'environnement. Groupe Radioécologie Nord Cotentin.

Guide de la Chimie (2002) - Cobalt. Paris, CHIMEDIT, pp. 238, 295, 319, 635, 741.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Haga Y., Clyne N. and Hatori N. (1996) - Impaired myocardial function following chronic cobalt exposure in an isolated rat heart model. *Trace Elem Electrolytes*, **13**, 2, 69-74.

Hamilton-Koch W., Snyder R.D. and Lavelle J.M. (1986) - Metal-induced DNA damage and repair in human diploid fibroblasts and Chinese hamster ovary cells. *Chem Biol Interact*, **59**, 1, 17-28.

Hartenstein R., Neuhauser E.F. and Narahara A. (1981) - Effects of heavy metal and other elemental additives to activated sludge on growth of *Eisenia foetida*. *J Environ Qual*, **10**, 3, 372-376.

Hartung M., Schaller K.H. and Brand E. (1982) - On the question of the pathogenetic importance of cobalt for hard metal fibrosis of the lung. *Int Arch Occup Environ Health*, **50**, 1, 53-57.

Hogstedt C. and Alexandersson R. (1990) - Mortality among hard-metal workers. *Arbete Hälsa*, **21**, 1-26.

Holly R. (1955) - Studies on iron and cobalt metabolism. *J Am Med Assoc*, **158**, 1349-1352.

Horowitz S.F., Fischbein A., Matza D., Rizzo J.N., Stern A., Machac J. and Solomon S.J. (1988) - Evaluation of right and left ventricular function in hard metal workers. *Br J Ind Med*, **45**, 11, 742-746.

HSDB (2002) - Cobalt. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

IARC (1991) - IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans - Chlorinated Drinking water; Chlorination by-products; Some other halogenated Compounds; Cobalt and cobalt compounds, vol 52. World Health Organization. <http://www.inchem.org/documents/iarc/iarc/iarc740.htm>.

Ichikawa Y., Kusaka Y. and Goto S. (1985) - Biological monitoring of cobalt exposure, based on cobalt concentrations in blood and urine. *Int Arch Occup Environ Health*, **55**, 269-276.

Ikarashi Y., Ohno K., Tsuchiya T. and Nakamura A. (1992a) - Differences of draining lymph node cell proliferation among mice, rats and guinea pigs following exposure to metal allergens. *Toxicology*, **76**, 3, 283-292.

Ikarashi Y., Tsuchiya T. and Nakamura A. (1992b) - Detection of contact sensitivity of metal salts using the murine local lymph node assay. *Toxicol Lett*, **62**, 1, 53-61.

Inoue T., Ohta Y., Sadaie Y. and Kada T. (1981) - Effect of cobaltous chloride on spontaneous mutation induction in a *Bacillus subtilis* mutator strain. *Mutat Res*, **91**, 1, 41-45.

INRS (2000) - Fiche toxicologique n° 128 - Cobalt et composés minéraux. Institut National de Recherche et de Sécurité. http://www.inrs.fr/index_fla.html.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Jarvis J.Q., Hammond E., Meier R. and Robinson C. (1992) - Cobalt cardiomyopathy. A report of two cases from mineral assay laboratories and a review of the literature. *J Occup Med*, **34**, 6, 620-626.

JOCE (2004) - Commission Directive 2004/73/EC, 29th time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.

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

Johansson A., Robertson B. and Camner P. (1987) - Nodular accumulation of type II cells and inflammatory lesions caused by inhalation of low cobalt concentrations. *Environ Res*, **43**, 227-243.

Juste C. (1995) - Les micro-polluants métalliques dans les boues résiduaire des stations d'épuration. ADEME, INRA, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche.

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

Kada T., Shirasu Y., Ikekawa N. and Nomoto M. (1986) - Detection of natural bio-antimutagens and *in vivo* and *in vitro* analysis of their action. *Prog Clin Biol Res*, **209A**, 385-393.

Kanerva L., Estlander T. and Jolanki R. (1988) - Occupational skin disease in Finland. An analysis of 10 years of statistics from an occupational dermatology clinic. *Int Arch Occup Environ Health*, **60**, 2, 89-94.

Kapur K. and Yadav N.A. (1982) - The effects of certain heavy metal salts on the development of eggs in common carp, *Cyprinus carpio*, var. communis. *Acta Hydrochim Hydrobiol*, **10**, 5, 517-522.

Kerfoot E. (1973) - Chronic animal inhalation toxicity to cobalt. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Center for disease control, Division of Laboratories and criteria development, National Institute for Occupational Safety and Health. NTIS PB-232247.1-37

Kharab P. and Singh I. (1985) - Genotoxic effects of potassium dichromate, sodium arsenite, cobalt chloride and lead nitrate in diploid yeast. *Mutat Res*, **155**, 3, 117-120.

Kincaid J., Strong J. and Sunderman F. (1954) - Toxicity studies of cobalt carbonyls. *Am Med Assoc Arch Ind Hyg Occup Med*, **10**, 210-212.

Kissa E., Moraitou-Apostolopoulou M. and Kiortsis V. (1984) - Effects of four heavy metals on survival and hatching rate of *Artemia salina* (L.). *Arch Hydrobiol*, **100**, 255-264.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

- Krasovskii G. and Fridlyand S. (1971) - Experimental data for the validation of the maximum permissible concentration of cobalt in water bodies. *Hyg Sanit*, **36**, 277-279.
- Kuroda Y. and Inoue T. (1988) - Antimutagenesis by factors affecting DNA repair in bacteria. *Mutat Res*, **202**, 2, 387-391.
- Kusaka Y., Ichikawa Y., Shirakawa T. and Goto S. (1986b) - Effect of hard metal dust on ventilatory function. *Br J Ind Med*, **43**, 7, 486-489.
- Kusaka Y., Iki M., Kumagai S. and Goto S. (1996a) - Epidemiological study of hard metal asthma. *Occup Environ Med*, **53**, 3, 188-193.
- Kusaka Y., Iki M., Kumagai S. and Goto S. (1996b) - Decreased ventilatory function in hard metal workers. *Occup Environ Med*, **53**, 3, 194-199.
- Kusaka Y., Yokoyama K. and Sera Y. (1986a) - Respiratory diseases in hard metal workers: An occupational hygiene study in a factory. *Br J Ind Med*, **43**, 486-489.
- Licht A., Oliver M. and Rachmilewitz E.A. (1972) - Optic atrophy following treatment with cobalt chloride in a patient with pancytopenia and hypercellular marrow. *Isr J Med Sci*, **8**, 1, 61-66.
- Marcussen P. (1963) - Cobalt dermatitis. *Acta Dermatol Venereol*, **43**, 231-234.
- Merck (1996) - The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Merck and co., Inc. 12th, pp. 412-414.
- Migliori M., Mosconi G., Michetti G., Belotti L., D'Adda F., Leghissa P., Musitelli O., Cassina G., Motta T. and Seghizzi P. (1994) - Hard metal disease: eight workers with interstitial lung fibrosis due to cobalt exposure. *Sci Total Environ*, **150**, 1-3, 187-196.
- Mochizuki H. and Kada T. (1982) - Antimutagenic action of cobaltous chloride on Trp-P-1-induced mutations in *Salmonella typhimurium* TA98 and TA1538. *Mutat Res*, **95**, 2-3, 145-157.
- Mohiuddin S.M., Taskar P.K., Rheault M., Roy P.E., Chenard J. and Morin Y. (1970) - Experimental cobalt cardiomyopathy. *Am Heart J*, **80**, 4, 532-543.
- Mollenhauer H.H., Corrier D.E., Clark D.E., Hare M.F. and Elissalde M.H. (1985) - Effects of dietary cobalt on testicular structure. *Virchows Archiv. B, Cell Pathology Including Molecular Pathology*, **49**, 3, 241-248.
- Morin Y., Tetu A. and Mercier G. (1971) - Cobalt cardiomyopathy: clinical aspects. *Br Heart J*, **33**, Suppl: 175-178.
- Moulin J.J., Wild P., Romazini S., Lasfargues G., Peltier A., Bozec C., Deguerry P., Pellet F. and Perdrix A. (1998) - Lung cancer risk in hard-metal workers. *Am J Epidemiol*, **148**, 3, 241-248.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Mucklow E.S., Griffin S.J., Delves H.T. and Suchak B. (1990) - Cobalt poisoning in a 6-year-old. *Lancet*, **335**, 8695, 981.

Mur J.M., Moulin J.J., Charruyer Seinerra M.P. and Lafitte J. (1987) - A cohort mortality study among cobalt and sodium workers in an electrochemical plant. *Am J Ind Med*, **11**, 1, 75-81.

Murdock H. (1959) - Studies on the pharmacology of cobalt chloride. *J Am Pharm Assoc*, **48**, 140-142.

Nation J.R., Bourgeois A.E., Clark D.E. and Hare M.F. (1983) - The effects of chronic cobalt exposure on behavior and metallothionein levels in the adult rat. *Neurobehav Toxicol Teratol*, **5**, 1, 9-15.

Nemery B., Casier P., Roosels D., Lahaye D. and Demedts M. (1992) - Survey of cobalt exposure and respiratory health in diamond polishers. *Am Rev Respir Dis*, **145**, 3, 610-616.

Nemery B., Nagels J., Verbeken E., Dinsdale D. and Demedts M. (1990) - Rapidly fatal progression of cobalt lung in a diamond polisher. *Am Rev Respir Dis*, **141**, 5 Pt 1, 1373-1378.

Neuhauser E.F., Meyer J.A., Malecki M.R. and Thomas J.M. (1984) - Dietary cobalt supplements and the growth and reproduction of the earthworm *Eisenia foetida*. *Soil Biol Biochem*, **16**, 521-525.

Nolan C. and Dahlgaard H. (1991) - Accumulation of Metal radiotracers by *Mytilus edulis*. *Mar Ecol Prog Ser*, **70**, 2, 165-174.

NTP (1991) - Cobalt sulfate heptahydrate (CAS n° 10026-24-1) in F344/ rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicological Program. Research Triangle Park, NC. NIH publication n° 91-3124. Technical report series n° 5.

NTP (1998) - Cobalt sulfate heptahydrate (CAS n° 10026-24-1) in F344/ rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicological Program. Research Triangle Park, NC. NIH publication n° 471.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization. Copenhagen. 2nd Ed.

OMS (2004) - Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. Geneva. 3rd Ed.

Painter R.B. and Howard R. (1982) - The Hela DNA-synthesis inhibition test as a rapid screen for mutagenic carcinogens. *Mutat Res*, **92**, 1-2, 427-437.

Paley K., Sobel E. and Yallow R. (1958) - Effect of oral and intravenous cobaltous chloride on thyroid function. *J Clin Endocrin Metabol*, **18**, 850-859.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Palmes E.D., Nelson N. and Laskin S. (1959) - Inhalation toxicity of cobalt hydrocarbonyl. *Ind Hyg Assoc J*, **20**, 453-468.

Paternian J., Domingo J. and Corbella J. (1988) - Developmental toxicity of cobalt in the rat. *J Toxicol Environ Health*, **24**, 193-200.

Pedigo N.G., George W.J. and Anderson M.B. (1988) - Effects of acute and chronic exposure to cobalt on male reproduction in mice. *Reprod Toxicol*, **2**, 1, 45-53.

Prager J.C. (1995) - Cobalt. Environmental contaminant Reference Databook. Van Nostrand Reinhold, vol 1, pp. 412-414

Raffn E., Mikkelsen S., Altman D.G., Christensen J.M. and 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, 378-384.

Rastogi S.K., Gupta B.N., Husain T., Chandra H., Mathur N., Pangtey B.S., Chandra S.V. and Garg N. (1991) - A cross-sectional study of pulmonary function among workers exposed to multimetals in the glass bangle industry. *Am J Ind Med*, **20**, 3, 391-399.

RIVM (1999) - Environmental Risk Limits in the Netherlands. National institute of Public Health and the Environment. 601640 001.

RIVM (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. National Institute of Public Health and the Environment. 711701 025.58-62.

Roche M. and Layrisset M. (1956) - Effect of cobalt on thyroidal uptake of I131. *J Clin Endocrin Metabol*, **16**, 831-833.

Romaguera C., Lecha M., Grimalt F., Muniesa A.M. and Mascaro J.M. (1982) - Photocontact dermatitis to cobalt salts. *Contact Dermatitis*, **8**, 6, 383-388.

Rosko J.J. and Rachlin J.W. (1975) - The effect of copper, zinc, cobalt and manganese on the growth of the marine diatom *Nitzschia closterium*. *Bull Torrey Bot Club*, **102**, 3, 100-106.

Ruokonen E.L., Linnainmaa M., Seuri M., Juhakoski P. and Soderstrom K.O. (1996) - A fatal case of hard-metal disease. *Scand J Work Environ Health*, **22**, 1, 62-65.

Sandusky G.E., Crawford M.P. and Roberts E.D. (1981a) - Experimental cobalt cardiomyopathy in the dog: a model for cardiomyopathy in dogs and man. *Toxicol Appl Pharmacol*, **60**, 2, 263-278.

Sandusky G.E., Henk W.G. and Roberts E.D. (1981b) - Histochemistry and ultrastructure of the heart in experimental cobalt cardiomyopathy in the dog. *Toxicol Appl Pharmacol*, **61**, 1, 89-98.

Scansetti G., Botta G.C., Spinelli P., Reviglione L. and Ponzetti C. (1994) - Absorption and excretion of cobalt in the hard metal industry. *Sci Total Environ*, **150**, 1-3, 141-144.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

Schultz P.N., Warren G., Kosso C. and Rogers S. (1982) - Mutagenicity of a series of hexacoordinate cobalt(III) compounds. *Mutat Res*, **102**, 4, 393-400.

Seidenberg J.M., Anderson D.G. and Becker R.A. (1986) - Validation of an *in vivo* developmental toxicity screen in the mouse. *Terat Carcin Mut*, **6**, 361-374.

Shaper A.G. (1979) - Cardiovascular disease and trace metals. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, **205**, 1158, 135-143.

Sharma R.M., Panigrahi S. and Azeez P.A. (1987) - Effect of cobalt on the primary productivity of *Spirulina platensis*. *Bull Environ Contam Toxicol*, **39**, 4, 716-720.

Sherson D., Maltbaek N. and Heydorn K. (1990) - A dental technician with pulmonary fibrosis: a case of chromium-cobalt alloy pneumoconiosis? *Eur Respir J*, **3**, 10, 1227-1229.

Shirakawa T., Kusaka Y., Fujimura N., Goto S., Kato M., Heki S. and Morimoto K. (1989) - Occupational asthma from cobalt sensitivity in workers exposed to hard metal dust. *Chest*, **95**, 1, 29-37.

Shirakawa T., Kusaka Y., Fujimura N., Goto S. and Morimoto K. (1988) - The existence of specific antibodies to cobalt in hard metal asthma. *Clin Allergy*, **18**, 5, 451-460.

Singh I. (1983) - Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res*, **117**, 149-152.

Singh P.P. and Junnarkar A.Y. (1991) - Behavioral and toxic profile of some essential trace metal salts in mice and rats. *Ind J Pharmacol*, **23**, 153-159.

Sjogren I., Hillerdal G., Andersson A. and Zetterstrom O. (1980) - Hard metal lung disease: importance of cobalt in coolants. *Thorax*, **35**, 9, 653-659.

Smith K.A. and Paterson J.E. (1995) Manganese and cobalt. vol, *In: Heavy metals in soils*, B. J. Alloway Eds, 224-243.

Speijers G.J., Krajnc E.I., Berkvens J.M. and van Logten M.J. (1982) - Acute oral toxicity of inorganic cobalt compounds in rats. *Food Chem Toxicol*, **20**, 3, 311-314.

Sprince N.L., Oliver L.C., Eisen E.A., Greene R.E. and Chamberlin R.I. (1988) - Cobalt exposure and lung disease in tungsten carbide production. A cross-sectional study of current workers. *Am Rev Respir Dis*, **138**, 5, 1220-1226.

Stanley A., Hopps H. and Shideler A. (1947) - Cobalt polycythemia. II. Relative effects of oral and subcutaneous administration of cobaltous chloride. *Proc Sot Exp Biol Med*, **66**, 19-20.

Swennen B., Buchet J.P., Stanescu D., Lison D. and Lauwerys R. (1993) - Epidemiological survey of workers exposed to cobalt oxides, cobalt salts, and cobalt metal. *Br J Ind Med*, **50**, 9, 835-842.

COBALT ET SES DÉRIVÉS

- Tabatowski K., Roggli V.L., Fulkerson W.J., Langley R.L., Benning T. and Johnston W.W.** (1988) - Giant cell interstitial pneumonia in a hard-metal worker. Cytologic, histologic and analytical electron microscopic investigation. *Acta Cytol*, **32**, 2, 240-246.
- Taylor A., Marks V. and Shabaan A.** (1977) - Cobalt induced lipaemia and erythropoiesis. *Dev Toxicol Environ*, **1**, 105-108.
- Taylor D.M.** (1962) - The absorption of cobalt from the gastrointestinal tract of the rat. *Physico Med Biol*, **6**, 445-451.
- TNO** (1992) - Cobalt. Nederlandse Organisatie voor Toegepaste geowetenschappen (Netherlands organization for Applied Scientific Research). IMW-R-92/277.
- Valer M., Somogyi Z. and Racz I.** (1967) - Studies concerning the sensitizing effect of cobalt. *Dermatologica*, **134**, 1, 36-50.
- Van Cutsem E.J., Ceuppens J.L., Lacquet L.M. and Demedts M.** (1987) - Combined asthma and alveolitis induced by cobalt in a diamond polisher. *Eur J Respir Dis*, **70**, 1, 54-61.
- Vassilev P.P., Venkova K., Pencheva N. and Staneva-Stoytcheva D.** (1993) - Changes in the contractile responses to carbachol and in the inhibitory effects of verapamil and nitrendipine on isolated smooth muscle preparations from rats subchronically exposed to Co²⁺ and Ni²⁺. *Arch Toxicol*, **67**, 5, 330-337.
- Warnau M., Fowler S.W. and Teyssie J.L.** (1999) - Biokinetics of Radiocobalt in the Asteroid *Asterias rubens* (Echinodermata): Sea water and food exposures. *Mar Pollut Bull*, **39**, 1-12, 159-164.
- Wehner A.P., Busch R.H., Olson R.J. and Craig D.K.** (1977) - Chronic inhalation of cobalt oxide and cigarette smoke by hamsters. *Am Ind Hyg Assoc J*, **38**, 7, 338-346.
- Wong M.H.** (1980) - Toxic effects of cobalt and zinc to *Chlorella pyreidoinosa* in soft and hard water. *Microbios*, **28**, 19-25.
- Yamada H. and Takayanagi K.** (1995) - Applicability of Marine Fish Species as an experimental animal for a testing method on bioconcentration of hazardous chemicals. *Bull Jpn Soc Sci Fish*, **6**, 895-904.
- Zanelli R., Barbic F., Migliori M. and Michetti G.** (1994) - Uncommon evolution of fibrosing alveolitis in a hard metal grinder exposed to cobalt dusts. *Sci Total Environ*, **150**, 1-3, 225-229.²