



HAL
open science

Mise au point d'indices biologiques d'exposition au cobalt selon la composition du métal

Florence Gauthier David

► **To cite this version:**

Florence Gauthier David. Mise au point d'indices biologiques d'exposition au cobalt selon la composition du métal. Médecine humaine et pathologie. 1992. dumas-01009980

HAL Id: dumas-01009980

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01009980>

Submitted on 19 Jun 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2^e série en pharmacie

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE 1992

N° 5042

MISE AU POINT
D'INDICES BIOLOGIQUES D'EXPOSITION AU COBALT
SELON LA COMPOSITION DU METAL

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

Par

Florence GAUTHIER
épouse DAVID

Née le 3 Septembre 1961 à NEVERS (58)



CETTE THESE SERA SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 21 mai 1992 à 18 H

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur J.M. MALLION, Président du jury

Monsieur le Professeur J.L. DEBRU

Monsieur le Professeur R. DE GAUDEMARIS

Monsieur le Docteur A. PERDRIX

Monsieur le Docteur F. PELLET



115 012827 8

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE 1992

N°

MISE AU POINT
D'INDICES BIOLOGIQUES D'EXPOSITION AU COBALT
SELON LA COMPOSITION DU METAL

THESE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

Par

Florence GAUTHIER
épouse DAVID

Née le 3 Septembre 1961 à NEVERS (58)



CETTE THESE SERA SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 21 mai 1992 à 18 H

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur J.M. MALLION, Président du jury

Monsieur le Professeur J.L. DEBRU

Monsieur le Professeur R. DE GAUDEMARIS

Monsieur le Docteur A. PERDRIX

Monsieur le Docteur F. PELLET

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté
Assesseurs du Doyen

M. le Professeur J. FOURNET
M. le Professeur J.J. SOTTO
M. le Professeur A. FRANCO
M. le Professeur A. HADJIAN

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.			KOLODIE	Lucien	Hématologie
AMBLARD	Pierre	Dermatologie	LATREILLE	René	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
AMBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie			
BACHELOT	Yvan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	LEBAS	François	Génie Biol. et Méd. (Biophysique)
BARGE	Michel	Neurochirurgie	LEBEAU	Jacques	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
BARRET	Luc	Médecine Légale	LENOC	Pierre	Bactériologie et Virologie
BAUDAIN	Philippe	Radiologie	LETOUBLON	Christian	Chirurgie Générale
BENABID	Alim-Louis	Biophysique	LEVERVE	Xavier	Thérapeutique
BENSA	J. Claude	Immunologie	LUNARDI	Joël	Biochimie et Biologie Moléculaire
BERNARD	Pierre	Gynéco et Obstétrique			Cardiologie et Maladies Vasculaires
BESSARD	Germain	Pharmacologie Fondamentale	MACHECOURT	Jacques	Chir. Vasculaire
BEZES	Henri	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique	MAGNE	Jean-Luc	Epidémiologie
BLIN	Dominique	Chir. Thoracique et Cardio Vascul.	MAGNIN	Robert	Gynécologie et Obstétrique
BOLLA	Michel	Radiothérapie	MALINAS	Yves	Médecine du Travail
BOST	Michel	Pédiatrie	MALLION	J. Michel	Médecine Interne
BOUCHARLAT	Jacques	Psychiatrie Adultes	MASSOT	Christian	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BOUCHET	Yves	Anatomie	MERLOZ	Philippe	Maladies Infectieuses
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie	MICOUD	Max	Ophthalmologie
CARPENTIER	Patrick	Médecine Int. et Gériatrie	MOUILLON	Michel	Chirurgie Réparatrice de la Main et des Brûlés
CHAMBAZ	Edmond	Biochimie	MOUTET	François	Pneumologie
CHAMPETIER	Jean	Anatomie			Laboratoire d'Anatomie Pathologique
CHARACHON	Robert	O.R.L.	PARAMELLE	Bernard	Neurologie
CHIROSSSEL	J. Paul	Anatomie	PASQUIER	Basile	Neurologie
CINQUIN	Philippe	Biostatistique et Inf. Méd.	PELLAT	Jacques	Rhumatologie
COLOMB	Maurice	Immunologie	PERRET	Jean	Hépto-Gastro-Entérologie
COMET	Michel	Biophysique	PHELIP	Xavier	Gynécologie-Obstétrique
CORDONNIER	Daniel	Néphrologie	RACHAIL	Michel	Pédiatrie
COULOMB	Max	Radiologie			Urologie
CROUZET	Guy	Radiologie	RACINET	Claude	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
DEBRU	Jean-Luc	Médecine Interne	RAMBAUD	Pierre	Ophthalmologie
DEGAUDEMARIS	Régis	Méd. du Travail	RAMBEAUD	J. Jacques	Chir. Orthopédique et Traumatologique
DELORMAS	Pierre	Pneumologie	RAPHAEL	Bernard	Chirurgie Générale
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques et Informatique Médicale			Cancérologie
DENIS	Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires	ROMANET	J. Paul	Histologie
DUPRE	Alain	Chirurgie Générale	SARAGAGLIA	Dominique	Bactériologie-Virologie
DYON	J.François	Chirurgie Infantile	SARRAZIN	Roger	Biologie du Développement et de la Reproduction
ETERRADOSSI(Mme)	Jacqueline	Physiologie	SCHAERER	René	Hématologie
FAURE	Claude	Anatomie	SEIGNEURIN	Daniel	Maladies Infectieuses
FAURE	Gilbert	Urologie	SEIGNEURIN	J. Marie	Anesthésiologie et Réanimation
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie	SELE	Bernard	Anatomie Pathologique
FOURNET	Jacques	Hépto-Gastro-Entérologie	SOTTO	J. Jacques	Physiologie
FRANCO	Alain	Médecine Interne	STAHL	J. Paul	Néphrologie
GAVEND	Michel	Pharmacologie Fondamentale	STIEGLITZ	Paul	Biochimie
GIRARDET	Pierre	Anesthésiologie et Réanimation Chirurg.	STOEBNER	Pierre	Radiothérapie
GOULLIER(Mme)	Andrée	Parasitologie	TANCHE	Maurice	
GUIDICELLI	Henri	Chirurgie Vasculaire	VIALTEL	Paul	
GUIGNIER	Michel	Réanimation Médicale	VIGNAIS	Pierre	
HADJIAN	Arthur	Biochimie	VROUSOS	Constantin	
HALIMI	Serge	Endocrinologie et Maladies Métaboliques			
HOLLARD	Daniel	Hématologie			
HOSTEIN	Jean	Hépto-Gastro-Entérol.			
JALBERT	Pierre	Génétique			
JUNIEN-LAVILLAURROY	Claude	O.R.L.			

"Je ne me suis attaché, en parcourant les boutiques des ouvriers (qui sont, à cet égard, la seule école où l'on peut s'instruire), qu'à décrire ce qui peut intéresser les curieux, et surtout fournir des moyens de guérir ou de prévenir les maladies qui attaquent les artisans; Je conseille donc au médecin qui visite un malade du peuple, de ne point lui tâter le pouls aussitôt qu'il est entré, comme on a coutume de le faire sans même avoir égard à la condition du malade, et de ne point déterminer presque en passant ce qu'il doit faire en se jouant ainsi de la vie d'un homme; mais plutôt de se croire un véritable juge, et de s'asseoir sur un simple banc comme sur un fauteuil doré, et là, d'un air affable, d'interroger le malade sur tout ce qu'exigent et les préceptes de son art et les devoirs de son coeur. Il y a beaucoup de choses qu'un médecin doit savoir, soit du malade, soit des assistants...

...mais à ces questions qu'il me soit permis d'ajouter la suivante: quel est le métier du malade?"

Bernardino RAMAZZINI
"Traité des Maladies des Artisans"
(1701)

**A Pascal
et Amélie,**

**A mes parents
et grands-parents,**

A toute ma famille,

A mes amis,

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Michel MALLION

Qu'il trouve dans ce travail l'expression de notre profond respect
et de notre gratitude pour ses enseignements.

Aux Membres de notre Jury,

Monsieur le Professeur Jean-Luc DEBRU

Nous le remercions de son accueil
et d'avoir bien voulu accepter de juger notre travail.

Monsieur le Professeur Régis DE GAUDEMARIS

Nous le remercions pour son enseignement.
Nous lui sommes reconnaissante de nous avoir accordé sa confiance
tout au long de ce travail.

Monsieur le Docteur Alain PERDRIX

Nous avons largement bénéficié de ses enseignements
et de ses conseils tout au long de notre cursus.
Nous le remercions pour sa disponibilité
et pour la confiance qu'il nous a témoignée.

Monsieur le Docteur François PELLET

Sans lequel ce travail n'aurait pu être réalisé.
Après nous avoir apporté son soutien,
il a bien voulu accepter de nous critiquer.
Qu'il trouve ici l'expression amicale de notre reconnaissance.

Nous remercions

**Les Directions des trois entreprises concernées par cette étude,
qui ont autorisé et facilité la réalisation de ce travail.**

**Catherine PICHON et Danièle GEROMIN,
Infirmières des entreprises,
Pour leur précieuse collaboration, leur disponibilité et leur gentillesse.**

**L'ensemble des salariés,
qui ont accepté de se prêter à cette étude.**

Nous remercions tout particulièrement

Monsieur MILLET,
Ingénieur en chef adjoint de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie
"Rhône-Alpes"
pour sa précieuse collaboration.

Monsieur CHARRETON
et Monsieur LACOSTE,
du Service Prévention des Risques Professionnels, Laboratoire de Chimie du
Val Rosay
pour leur collaboration et leur dévouement lors des prélèvements et dosages
de cobalt atmosphérique.

Muriel STOKLOV et les Membres du Laboratoire de Toxicologie et
Médecine du Travail
qui ont effectué l'ensemble des dosages urinaires et nous ont prodigué leurs
conseils.

Sylvie ROMAZINI,
pour sa participation à l'analyse statistique.

... Et tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce travail.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

p.2

CHAPITRE I : RAPPELS SUR LE METABOLISME DU COBALT

I- ABSORPTION p.5

II- TRANSPORT SANGUIN
ET REPARTITION DANS L'ORGANISME p.7

III- EXCRETION p.8

CHAPITRE II : INDICES BIOLOGIQUES D'EXPOSITION - INTERET DE LA MESURE DES COBALTURIES

I- RAPPELS SUR LES INDICES BIOLOGIQUES
D'EXPOSITION p.13

1- Définition

2- Avantages

3- Modalités de mise en oeuvre

II- LE DOSAGE DU COBALT DANS LES MILIEUX
BIOLOGIQUES COMME INDICE D'EXPOSITION
DANS LA LITTERATURE p.15

CHAPITRE III : MATERIEL ET METHODE

A- METHODE p.21

I- POPULATION ETUDIEE p.21

II- MISE EN OEUVRE DU PROJET p.21

III- INTERVENTION EN ENTREPRISE p.22

IV- TEMOINS p.25

V- ANALYSE STATISTIQUE ET INTERPRETATION
DES RESULTATS p.25

B- MATERIEL p.27

**I- PRELEVEMENTS ET DOSAGES DU COBALT
ATMOSPHERIQUE** p.27

II- DOSAGES DU COBALT URINAIRE p.28

III- DOSAGES DE LA CREATININE URINAIRE p.29

CHAPITRE IV : RESULTATS

A- ANALYSE DESCRIPTIVE p.31

I- POPULATION ETUDIEE p.31

II- ANALYSE DES REPONSES AU QUESTIONNAIRE p.32

1- Age moyen

2- Sexe

3- Hygiène de vie

4- Etat de santé du sujet

5- Mesures de protection

6- Lieu de casse-croûte

7- Lavage des mains

8- Ancienneté d'exposition au cobalt

9- Estimation de la charge de travail la semaine de l'étude

10- Teneur en cobalt du (ou des) composé(s) utilisé(s) durant la
semaine de l'étude

11- Calcul des délais écoulés depuis la fin de la dernière exposition
au cobalt au moment du recueil des échantillons urinaires de
début de poste

**III- RESULTATS ET COMMENTAIRES DES DOSAGES
DE COBALT ATMOSPHERIQUE** p.42

1- Résultats des prélèvements atmosphériques individuels

2- Résultats des prélèvements atmosphériques d'ambiance

3- Commentaires

IV- RESULTATS ET COMMENTAIRES DES DOSAGES DE COBALT URINAIRES	p.45
1- Résultats	
2- Commentaires des résultats	
V- SUJETS TEMOINS	p.53
<u>B- ANALYSE DES ASSOCIATIONS</u>	p.53
I- PREAMBULE	p.53
II- ETUDE DE CORRELATION ENTRE LES CONCENTRATIONS DE COBALT ATMOSPHERIQUE ET URINAIRE	p.54
1- Prélèvements de début de semaine d'exposition	
2- Prélèvements de fin de semaine d'exposition	
3- Prélèvements après 48 heures de non exposition	
III- ANALYSE MULTIVARIEE	p.59
1- Régression linéaire multiple	
2- Analyse de variance et covariance	
3- Résultats	
<u>CHAPITRE V : DISCUSSION</u>	
I- CRITIQUE DE LA METHODOLOGIE	p.63
II- MESURE DU COBALT ATMOSPHERIQUE	p.64
III- MESURE DU COBALT URINAIRE	p.65
IV-ETUDE DES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INTERVENIR SUR L'ELIMINATION URINAIRE DU COBALT	p.67
1- Influence de facteurs personnels	
2- Influence de facteurs professionnels	
<u>CONCLUSIONS</u>	p.71
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p.74
<u>ANNEXES</u>	p.88

INTRODUCTION

L'importante pathogénicité du cobalt a rendu nécessaire la mise au point d'une stratégie de surveillance des sujets professionnellement exposés aux poussières de ce métal et de ses composés. De plus, ces dernières années, plusieurs auteurs ont souligné la nécessité d'évaluer l'imprégnation toxique de l'organisme et l'intérêt d'indices biologiques d'exposition comme outils de prévention primaire. Ceci a motivé, entre autres, le développement de techniques de dosage du cobalt sanguin et urinaire chez les sujets professionnellement exposés, en complément des dosages atmosphériques déjà pratiqués.

En 1987, la Commission des Communautés Européennes effectue une mise à jour des connaissances sur les indices biologiques d'exposition à certains produits industriels dont le cobalt. De cette réflexion se dégagent plusieurs thèmes de recherche; nous nous proposons de développer l'un d'entre eux concernant la validation d'indices biologiques d'exposition au cobalt selon la composition du métal dans différentes entreprises.

Notre travail résulte d'une collaboration entre la Caisse Régionale d'Assurance Maladie (CRAM) "Rhône-Alpes", représentée par son Service Prévention des Risques Professionnels, et l'Institut Universitaire de Médecine du Travail et d'Ergonomie de Grenoble (IUMTE). Il vise essentiellement à rechercher si quatre composés différents contenant du cobalt induisent une élimination urinaire de cobalt différente chez quatre groupes de sujets professionnellement exposés.

Il s'agit de :

- . poudre de cobalt pur, oxydes et hydroxyde de cobalt
- . carbure de tungstène-cobalt
- . alliage aluminium-nickel-cobalt
- . alliage samarium-cobalt.

Dans un premier temps, après un bref rappel sur le métabolisme du cobalt, nous tenterons de préciser la place de la cobalturie en tant qu'indice biologique d'exposition à partir des données de la littérature.

Dans un second temps, après avoir décrit la population exposée :

- Nous évaluerons la relation entre l'exposition atmosphérique et l'élimination urinaire du cobalt ;
- Puis, par une analyse des données en mode multivarié, nous essayerons de dégager les paramètres susceptibles d'interférer avec la cinétique des cobalturies:
 - . Nous nous attacherons tout particulièrement à évaluer l'influence du type de composé de cobalt;
 - . Nous testerons aussi, dans la mesure du possible, l'influence de facteurs personnels tels que le tabagisme et la consommation de boissons alcoolisées;
- Enfin, nous tâcherons d'en tirer les conséquences pratiques nécessaires au recueil et à l'interprétation des cobalturies en tant qu'indice biologique d'exposition.

CHAPITRE I

RAPPELS SUR LE
METABOLISME
DU COBALT

Le cobalt est un oligo-élément indispensable à l'homme et à tout organisme vivant, animal ou végétal (17). D'apport exogène, essentiellement par l'alimentation, il se présente sous deux formes : libre ou complexée dans un noyau tétrapyrrolique (noyau de base des cobalamines). Nous n'étudions que la forme libre.

La ration diététique humaine quotidienne est estimée apporter 0.005 à 0.045 mg de cobalt (34). Les principaux aliments en contenant sont (32, 79) :

- D'origine végétale :

. Poudre de cacao, son de blé, mélasse (taux de cobalt > 0.1 mg/kg)

. Betterave, chou, figue, champignons, radis, navet, épinard (taux de cobalt > 0.2 mg/kg)

- D'origine animale : essentiellement le foie, les poissons et les crustacés.

L'utilisation de sels de cobalt pour stabiliser la mousse de la bière a été abandonnée en raison de sa toxicité cardiaque (2, 16, 20, 57).

Le tabac contient en moyenne 0.5 mg de cobalt par kilogramme sec dont 0.5% sont entraînés dans la fumée (58).

I - ABSORPTION

1- LE COBALT PRIS PAR VOIE ORALE n'est que faiblement absorbé au niveau intestinal : la majeure partie (60 à 95 %) est éliminée par les fèces (84). Cette absorption, de siège jéjunal, présente de grandes variations interindividuelles (70). Le taux de cobalt assimilé est inversement proportionnel à la dose ingérée (34).

En cas de carence en fer, le cobalt est absorbé en plus grande quantité (77, 81). En effet, selon SCHADE (77), ces deux métaux partagent un mécanisme d'absorption semblable en deux étapes : diffusion à travers la paroi intestinale, puis transfert actif par les mêmes transporteurs.

2- UNE ABSORPTION CUTANÉE SEMBLE POSSIBLE mais n'a pas été quantifiée chez l'homme (34). Chez le cobaye, la peau intacte représente une barrière relativement efficace contre la pénétration du cobalt : après application cutanée de cobalt 60, seulement 1.72% de la dose apparaît dans les urines contre 41.4% lorsque la peau est abrasée (89).

3- L'INHALATION représente la voie principale d'absorption lors des expositions professionnelles :

- La clearance pulmonaire du cobalt et de ses sels est rapide, du fait de leur grande hydrosolubilité, notamment en présence d'oxygène (75, 93). Elle suit une courbe particulière, avec une élimination initiale rapide, suivie d'une phase d'élimination lente (4, 5).

- BARNES, chez le chien, constate une clearance pulmonaire bien plus lente pour l'oxyde cobalteux-cobaltique Co_3O_4 que pour l'oxyde cobalteux CoO : après une phase d'élimination rapide, leur demi-vie est respectivement de 60 et 35 jours environ. De plus, l'oxyde cobalteux-cobaltique a tendance à s'accumuler dans les ganglions lymphatiques pulmonaires, se comportant ainsi comme une substance insoluble; tandis que l'oxyde cobalteux est retrouvé en plus grande quantité dans les tissus et le sang (9).

- KERFOOT et collaborateurs (44) soumettent des cochons nains à l'inhalation de poudre de cobalt pur pendant trois mois, à raison de six heures par jour, cinq jours par semaine. Ils constituent deux groupes selon le degré d'exposition (0.1 mg/m^3 et 1 mg/m^3) et les comparent à un groupe de référence non exposé. Les cobalturies dosées par spectrophotométrie d'absorption atomique sont discrètement augmentées par rapport aux témoins dans le groupe peu exposé, alors qu'elles atteignent dix fois le taux de référence dans le groupe le plus exposé. Des biopsies pulmonaires sont réalisées à la fin de la période d'exposition puis étudiées en microscopie électronique : on constate essentiellement un épaissement fibreux de l'interstitium pulmonaire, mais pas de trace de cobalt.

- Ceci corrobore l'hypothèse d'HARDING (35) selon laquelle la grande solubilité du cobalt dans les solutions protéiques pourrait justifier d'une part de sa disparition précoce des tissus pulmonaire et d'autre part, de son potentiel fibrogénique diffus.

Plusieurs travaux portant sur la pathologie pulmonaire des sujets exposés aux métaux durs abondent dans ce sens (10, 11, 12, 13, 21, 23, 25, 29).

D'autres, au contraire, font part de la présence de cobalt dans les tissus pulmonaires biopsiés, le liquide de lavage bronchoalvéolaire (24, 19, 73) ou les ganglions médiastinaux (37, 53, 82).

- Dans un article récent, LASFARGUES et collaborateurs (44') comparent chez le rat la réponse pulmonaire suivant l'injection intra-trachéale de cobalt pur (Co), de carbure de

- Le CW seul se comporte comme de la poussière inerte, provoquant une accumulation de macrophages dans les septa inter-alvéolaires.
- Le Co seul occasionne simplement une réponse inflammatoire modérée.
- La même quantité de cobalt, administrée sous forme de mélange de CW-Co produit une alvéolite sévère et un oedème pulmonaire mortel.

L'analyse du liquide de lavage bronchoalvéolaire collecté 24 heures après l'injection de CW ou de Co ne diffère pas significativement de celle des témoins qui ont reçu du sérum physiologique. En revanche, les modifications cellulaires et biochimiques survenues après administration de CW-Co se révèlent proches de celles induites par la silice cristalline.

L'élimination urinaire du cobalt est significativement plus importante quand les animaux sont exposés à la poudre de CW-Co par rapport à la même quantité de cobalt pur. **Ceci suggère une augmentation de la biodisponibilité du cobalt métal lorsqu'il est combiné avec le carbure de tungstène.**

Le métabolisme exact du cobalt au niveau pulmonaire, de même que ses modes d'action pathogènes restent hypothétiques à ce jour.

II - TRANSPORT SANGUIN ET REPARTITION DANS L'ORGANISME

Les taux de cobalt sérique dosés par activation neutronique chez des individus en bonne santé non exposés sont de l'ordre de 0.04 à 0.67 $\mu\text{g/litre}$ (42, 43, 92, 94).

ALEXANDERSSON étudie un groupe de 25 témoins non exposés professionnellement au cobalt dont les cobaltémies, mesurées dans le sang total par spectrophotométrie d'absorption atomique, sont en moyenne de 8.5 nmol/l (1.7 à 20.4 nmol/l) (4, 48).

La quantité corporelle totale de cobalt est estimée à 18.7 nmol (1.1 mg) pour un homme de 70 kg (96). Quatorze pour cent sont stockés dans le squelette, 43 % dans les muscles, les 43 % restants se répartissant dans d'autres tissus mous (26), surtout au niveau des reins, du foie, du pancréas, de la rate, des surrénales, de la thyroïde et du coeur (34).

SCHROEDER et collaborateurs ne constatent pas de tendance à l'accumulation ni à la déplétion de cobalt en fonction de l'âge du sujet (79).

III - EXCRETION

Le cobalt inhalé, très hydrosoluble, est rapidement métabolisé après passage dans le sang: 87 % s'éliminent dans les urines (44), le reste dans les fèces, probablement après excrétion biliaire (46, 79).

Les taux moyens de cobalt urinaire obtenus par spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme chez les sujets non exposés professionnellement au cobalt sont de l'ordre de 0.4 à 2 $\mu\text{g/l}$ d'urine (Tableau 1, ci-dessous) :

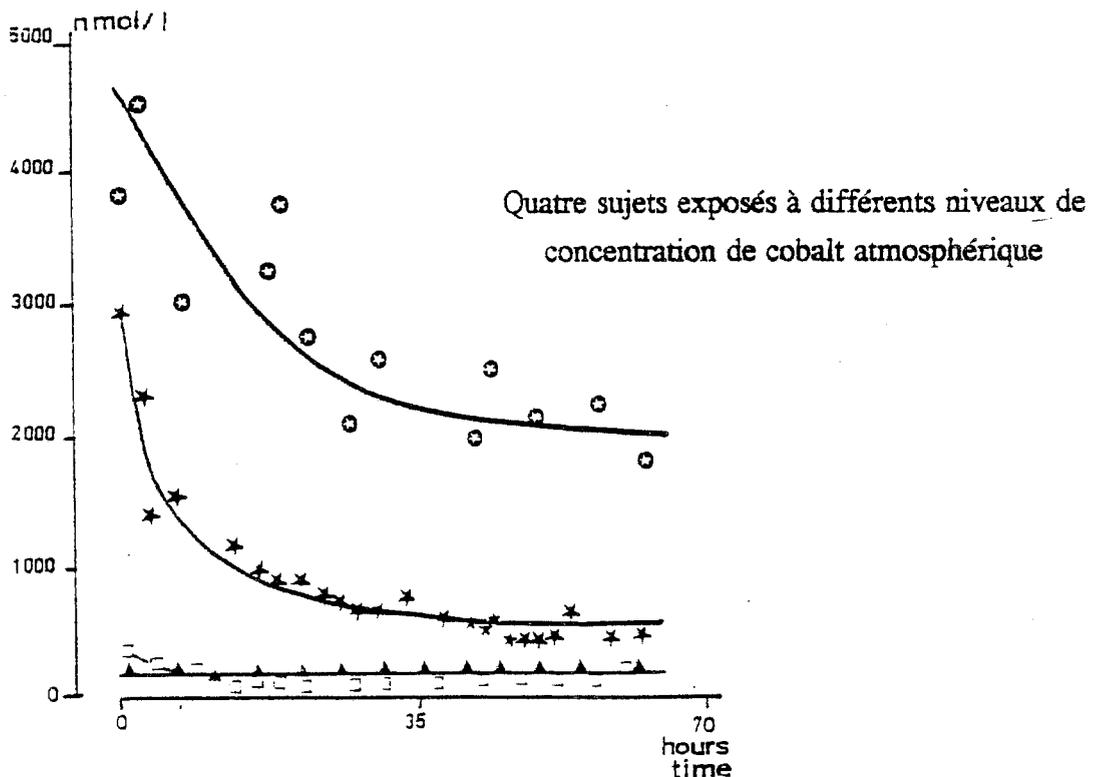
TABLEAU 1

Taux moyens de cobalt urinaire de sujets non exposés professionnellement
aux poussières de cobalt
(dosages par spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme)

Auteurs	Nombre de sujets	Moyenne ($\mu\text{g/l}$)	Valeurs extrêmes	Ecart type
LIDUMS, 1979	25	0,4	0,1 - 0,22	
SCHUMACHER, 1981	10	0,38	0,1 - 0,75	
HARTUNG, 1982		1,3		
ICHIKAWA, 1985	20	2	1 - 4	1
SCANSETTI, 1985		0,41		0,22
BOUMAN, 1986	25		<0,2 - 1,2	
RAFFN, 1988	51	0,94	<0,1 - 13,76	

ALEXANDERSSON, dans un travail pilote, étudie les cobalturies de quatre sujets qui travaillent au poste de préparation des poudres dans l'industrie des métaux durs. Il établit les courbes de décroissance du cobalt urinaire sur environ 70 heures, du vendredi en fin de poste au lundi matin avant la reprise du travail (cf Figure 1, ci-dessous). La diminution de concentration est rapide durant les 24 premières heures, puis suivie d'une phase d'excrétion lente dont la pente semble proportionnelle au niveau d'exposition initial (3, 5).

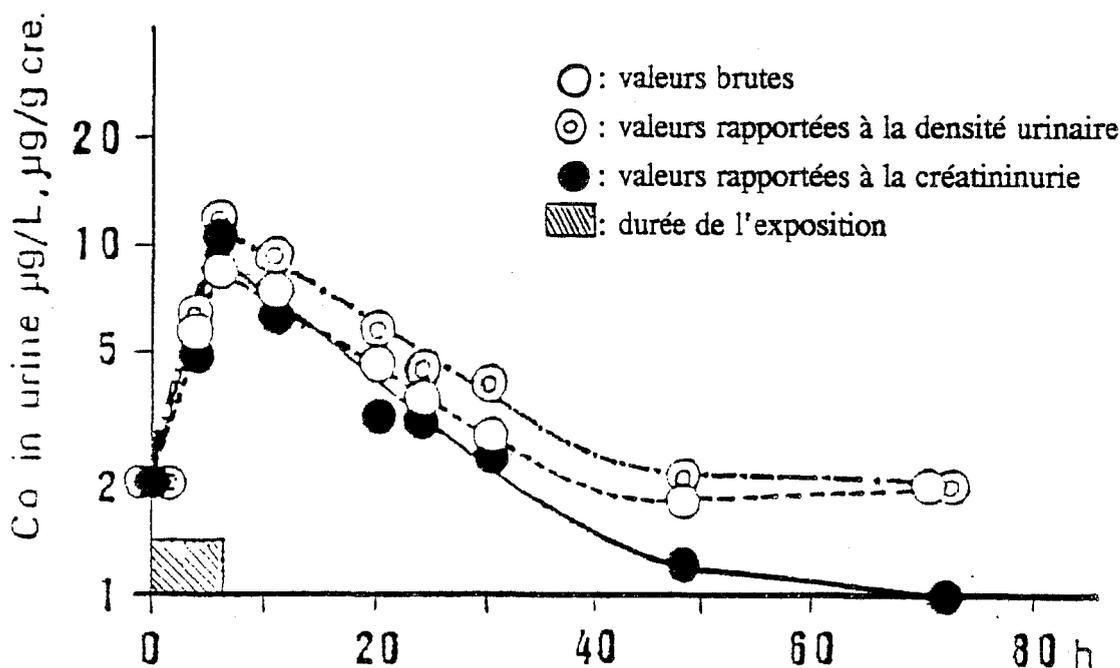
Figure 1 : Evolution de l'élimination urinaire du cobalt après arrêt de l'exposition
d'après R. ALEXANDERSSON (5)



Sept volontaires masculins sans antécédent d'exposition au cobalt sont soumis, pendant une durée de six heures, à l'atmosphère d'un poste d'usinage dans l'industrie des métaux durs par l'équipe d'ICHIKAWA (39). La cobaltémie est dosée avant et après l'exposition, tandis que la cobalturie est mesurée à 0, 4, 6, 24, 30, 48 et 72 heures à partir du début de l'exposition, par spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme :

- La concentration de cobalt atmosphérique est de $19.4 \pm 5.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$.
- Les cobaltémies avant et après exposition ne diffèrent pas de façon statistiquement significative et se situent dans la fourchette des valeurs physiologiques.
- L'évolution des cobalturies est représentée sur la figure 2 ci-dessous :

Figure 2 : Schéma d'excrétion urinaire du cobalt pendant et après une seule exposition atmosphérique, d'après Y. ICHIKAWA (39)



Ces résultats confirment qu'une grande part du cobalt absorbé est rapidement éliminé dans les urines. Ils confortent le dosage des cobalturies pour la surveillance de l'exposition professionnelle et soulignent leur supériorité sur la mesure des cobaltémies, notamment dans le cas d'une exposition brève.

La seconde phase d'élimination des cobalturies ou "phase lente" s'avère très prolongée :

- FOSTER et collaborateurs (30) l'estiment de l'ordre de 150 à 250 jours après une seule inhalation de 15 mn d'oxyde cobalteux-cobaltique radioactif chez quatre volontaires sans autre antécédant d'exposition.
- Chez six ouvriers de l'industrie des métaux durs atteints de fibrose pulmonaire diffuse et ayant quitté leur travail depuis deux ans, BARBORIK (8) rapporte des taux de cobalt urinaire atteignant encore 12 $\mu\text{g}/24\text{ h}$.
- NEWTON et RUNDO (61) suivent pendant 11 ans cinq sujets ayant inhalé accidentellement du cobalt-60. Ils étudient la clearance systémique du métal radioactif dont ils évaluent la demi-vie biologique à environ 7 ans.

ROSHCHIN et collaborateurs (74) étudient la toxicocinétique du cobalt chez le rat après une seule prise d'une part et des prises répétées d'autre part, de cobalt-56 administré selon quatre voies différentes (intra-gastrique, intra-péritonéale, intra-trachéale et sous-cutanée). Les deux types d'exposition (unique et répétée) occasionnent le même profil exponentiel d'élimination des cobalturies en deux phases, rapide et lente. La composante rapide est commune aux deux modes d'administration; sa demi-vie est de l'ordre d'un jour. En revanche, la fraction lente diffère notablement selon le mode d'administration unique ou répété, avec des demi-vies d'élimination respectives de 2.9 et 20.4 jours.

Lors d'expositions répétées, le niveau de concentration de cobalt de l'organisme ne croît pas indéfiniment, mais se stabilise en plateau au bout de 4.9 jours. Les principaux organes concernés par ce phénomène de saturation sont le foie et les reins.

Le retard d'élimination du cobalt peut jouer un rôle important dans l'augmentation des risques pathogéniques lors de l'absorption prolongée du métal. Ce travail expérimental soulève l'intérêt de déterminer le niveau maximal admissible de cobalt dans les milieux biologiques; en cela, il s'inscrit dans les nouvelles perspectives de surveillance des sujets professionnellement exposés.

CHAPITRE II

INDICE BIOLOGIQUE D'EXPOSITION

INTERET DE LA MESURE DES COBALTURIES

I - RAPPELS SUR LES INDICES BIOLOGIQUES D'EXPOSITION

1. DEFINITION

La surveillance du risque toxique en milieu professionnel s'est basée pendant de nombreuses années sur la métrologie des substances dans l'air ambiant aux postes de travail. En complément de cette stratégie d'évaluation globale, la surveillance biologique des expositions permet aujourd'hui une approche individuelle de l'homme au travail (22, 45, 49, 97).

Alors que la surveillance de l'environnement à l'aide d'appareils statiques ou d'échantillonneurs personnels tend à mesurer l'exposition externe des sujets, la biométrologie, elle, cherche à en estimer l'exposition interne, c'est à dire la quantité de substance qui a réellement pénétré dans l'organisme. Cette notion de dose interne développée par LAUWERYS (45) complète l'ancien concept d'imprégnation toxique (15).

Elle concerne les substances qui pénètrent dans la circulation et exercent leurs effets par voie systémique. On dose la substance elle-même ou ses métabolites dans les milieux biologiques (essentiellement urines et sang) ou l'air expiré (41).

La surveillance biologique de l'exposition est un outil de prévention primaire, au contraire du dépistage des effets toxiques qui vise à identifier les sujets qui présentent déjà une altération de leur santé ("adverse effects").

2. AVANTAGES

La surveillance biologique de l'exposition présente l'intérêt d'intégrer les caractéristiques propres de chaque travailleur susceptibles d'interagir sur la relation homme-substance chimique : état physiologique et état de santé du sujet (âge, sexe, constitution physique, alimentation, activité enzymatique, état pathologique, traitement médicamenteux), facteurs professionnels (méthode personnelle de travail, respect des consignes de protection ...) ou ergonomiques (situation au poste de travail, réponse physiologique à la charge de travail) (22).

En outre, elle considère toutes les sources d'exposition de façon globale : expositions professionnelles bien sûr, mais aussi extraprofessionnelles, d'origine environnementale (atmosphère, eau, alimentation) ou résultant du mode de vie du sujet (activités personnelles ou de loisirs, consommation de boissons alcoolisées, tabagisme, ...) (41).

La surveillance biologique prend également en compte l'ensemble des voies de pénétration des produits dans l'organisme : l'inhalation qui constitue la principale route d'exposition industrielle, le passage transcutané prépondérant pour certains toxiques et l'ingestion favorisée par le non-respect des mesures d'hygiène (manger ou fumer aux postes de travail (63), ne pas se laver les mains, l'onychophagie).

3. MODALITES DE MISE EN OEUVRE (22)

La surveillance biologique de l'exposition suppose une connaissance approfondie du devenir toxicocinétique de la substance dans l'organisme : distribution, transformations métaboliques, compartiments de réserve, voies et profils d'élimination (7).

L'indice biologique retenu doit, autant que possible, permettre de mesurer la substance en cause de façon spécifique.

De plus, il doit être facile à mettre en oeuvre sur site industriel. Les milieux utilisables sur le terrain dans une pratique médicale sont l'urine (élément le plus aisé à recueillir), le sang total, le sérum ou le plasma, les éléments figurés du sang et l'air expiré (son recueil est tributaire de la coopération du sujet) (41).

Le moment du prélèvement dépend de la cinétique du toxique ou de son métabolite.

Pour être utilisé comme indice d'exposition, le paramètre choisi doit être en relation linéaire avec l'exposition externe. Cependant, il ne reflète le niveau de risque pour la santé de l'individu que si dose interne et effets toxiques sont corrélés.

Lorsque l'indice biologique d'exposition est déterminé, le médecin du travail doit s'assurer des bonnes conditions de réalisation du prélèvement.

Le laboratoire d'analyse doit ensuite réunir les critères de rigueur et de fiabilité méthodologiques nécessaires (spécificité, sensibilité, précision, justesse) (52). Il est important que les analyses soient toujours effectuées dans le même laboratoire afin de permettre la comparabilité des dosages.

L'interprétation des résultats, tant sur le plan individuel que collectif, nécessite l'examen conjoint des résultats biologiques et de métrologie d'ambiance, avant d'envisager une action sur le milieu de travail (41).

II - LE DOSAGE DU COBALT DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES COMME INDICE D'EXPOSITION DANS LA LITTÉRATURE

En 1979, l'équipe d'ALEXANDERSSON et LIDUMS (3, 5) est l'une des premières à mettre en évidence l'existence d'une corrélation entre concentrations de cobalt atmosphérique et taux de cobalt sanguin et urinaire.

Cette partie de leur étude concerne dix sujets travaillant dans l'industrie des métaux durs. Elle compare l'exposition atmosphérique individuelle moyenne sur la semaine de travail aux concentrations de cobalt dans le sang et l'urine mesurées le vendredi en fin de poste ($r=0.87$ $p=0.001$ et $r=0.79$ $p=0.008$ respectivement) et le lundi matin suivant, après 48 heures hors exposition ($r=0.76$ $p=0.017$ et $r=0.81$ $p=0.005$ respectivement).

Des résultats similaires concernant les cobalturies sont rapportés par MOLINE et collaborateurs (56) pour des niveaux d'empoussiéage moins importants.

ICHIKAWA et collaborateurs (38) ont aussi démontré que la concentration du cobalt dans le sang et l'urine (échantillons recueillis en fin de période de travail) reflétait l'intensité d'exposition ($r=0.96$ $p<0.001$ et $r=0.99$ $p<0.001$ respectivement). Leur étude porte sur 175 ouvriers de l'industrie des métaux durs. Pour une exposition de $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$, l'intervalle de confiance à 95% de la concentration du métal est de 0.57 à 0.79 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ de sang et de 59 à 78 $\mu\text{g}/\text{litre}$ d'urine. Une exposition de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ entraînait une concentration urinaire moyenne de 34 $\mu\text{g}/\text{litre}$.

En 1983, PERDRIX et collaborateurs (68, 69) étudient 28 salariés d'une entreprise de métaux frittés répartis en trois ateliers différents. Leurs résultats montrent une différence décroissante des niveaux d'exposition au cobalt corrélée aux cobalturies dans l'atelier des poudres, l'atelier de conformation du carbure mou et celui de l'usinage du carbure dur.

L'évaluation du taux de cobalt urinaire offre plus d'avantages que la mesure des cobaltémies :

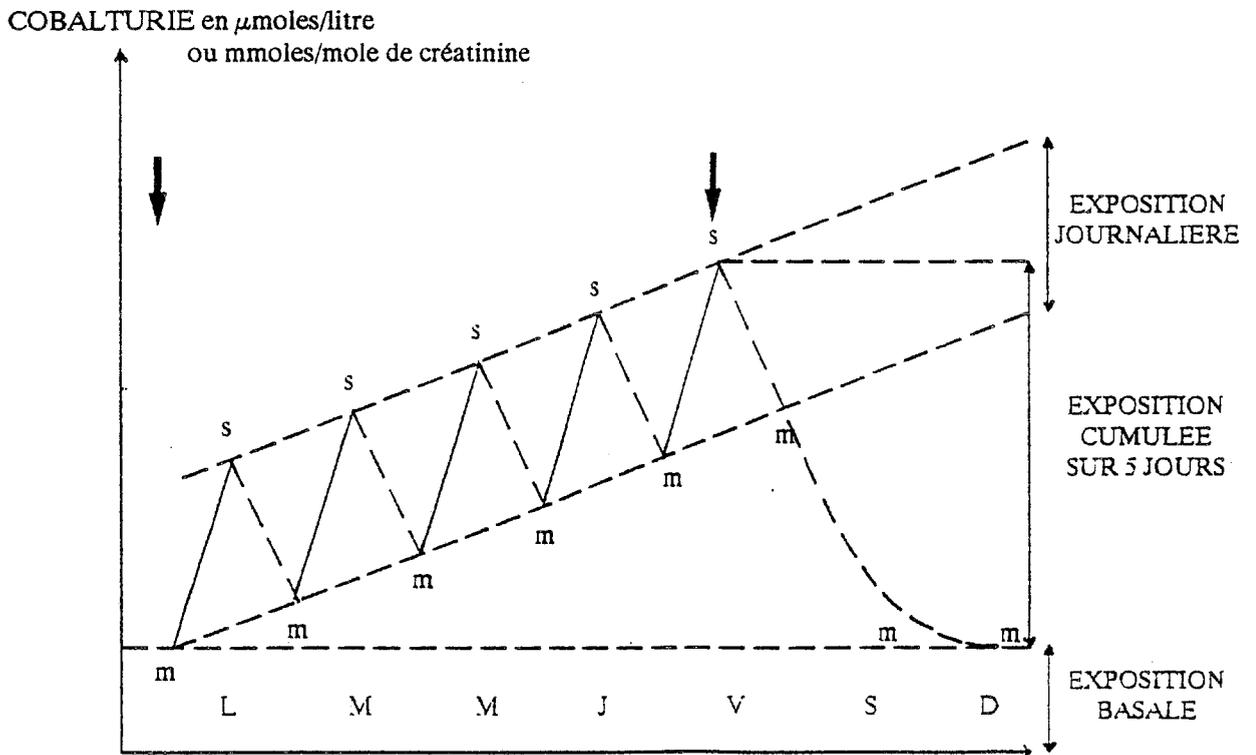
- Le recueil des prélèvements urinaires est plus simple et de meilleure acceptabilité dans le contexte d'une surveillance de routine des sujets professionnellement exposés.
- D'un point de vue analytique, la concentration de cobalt urinaire suit mieux que la concentration sanguine les variations brèves de niveau d'exposition atmosphérique (39). La courbe d'élimination urinaire en deux phases (cf chapitre I) nous renseigne à la fois sur l'exposition actuelle et sur l'exposition cumulée des jours précédents (4).
- De plus, les concentrations de cobalt augmentent considérablement avec l'exposition, tandis que les taux sanguins varient selon de bien plus faibles proportions pendant le même laps de temps.

Deux articles très récents ne s'intéressent qu'aux taux de cobalt urinaire mesurés en fin de poste de travail, confrontés aux teneurs atmosphériques en cobalt :

- Il s'agit d'une part de l'étude de NEMERY et collaborateurs (60) concernant 194 polisseurs de diamant soumis à un niveau d'empoussiérage en cobalt inférieur à $0.05\mu\text{g}/\text{m}^3$. Les mesures d'exposition sont réalisées le jeudi et présentent un taux de corrélation de 0.85 à 0.88 entre cobalt atmosphérique et urinaire.
- D'autre part, STEBBINS et collaborateurs (87) établissent la droite de régression ($r^2=0.83$) entre cobalt urinaire et exposition atmosphérique pour 9 salariés exposés au carbure de tungstène-cobalt dans une fabrique de pointes de lames de scie. Une partie non négligeable de l'exposition provient de l'aérosol de produit de refroidissement généré lors de l'étape d'affûtage. Les concentrations de cobalt y sont dosées de 61 à $538\mu\text{g}/\text{ml}$.

La représentativité des cobalturies est différente selon le moment de recueil des échantillons urinaires (cf figure 3, ci-dessous) :

Figure 3 : Elimination urinaire du cobalt :
Schéma théorique de référence
(F. PELLET et al, 64)



La pente est aussi fonction du métabolisme propre de chaque sujet.

- L'exposition quotidienne correspond à la différence entre les cobalturies de début et de fin de poste;
- L'exposition cumulée sur la semaine de travail, à la différence entre la valeur de début de poste en début de semaine d'exposition et la valeur de fin de poste en fin de semaine exposée.
- Quant au niveau d'exposition basal, il s'apprécie sur le taux de cobalt urinaire après 48 heures hors exposition.
- Ce schéma théorique est bien sûr à moduler en fonction des caractéristiques propres aux individus et ne serait-ce qu'en fonction de l'intensité d'exposition qui en conditionne la pente (64).

Ces éléments empiriques sous-tendent l'intérêt d'établir un protocole bien défini de recueil des échantillons urinaires tenant compte à la fois des horaires d'exposition et des périodes de prélèvement atmosphérique.

L'équipe de PELLET et PERDRIX propose un schéma de recueil comportant un dosage de cobalturie rapportée à la créatinine urinaire en fin de poste le vendredi et un dosage de cobalturie sur les urines de 24 heures du dimanche au lundi avant toute ré-exposition (65, 67). Ce schéma peut s'intégrer aisément dans un protocole plus complexe de surveillance de salariés exposés au carbure de tungstène fritté ou au cobalt métallique (66).

SCANSETTI et collaborateurs (76) suggèrent l'utilisation des cobalturies de fin de poste comme mesure de l'exposition de la journée le lundi, et de l'exposition moyenne de la semaine le vendredi.

L'équipe de VAILLANT (90) complète ce protocole par un troisième point de recueil le lundi matin correspondant au niveau de cobalturie résiduel.

CATILINA nuance ce calendrier de recueil (19) :

- Il remarque que ce schéma ne s'applique qu'à une "semaine traditionnelle" travaillée du lundi au vendredi.
- Il souligne le caractère souvent hétérogène et peu représentatif de l'exposition des premier et dernier jours de la semaine.

Les indices biologiques d'exposition peuvent permettre de déterminer des niveaux biologiques acceptables en rapport avec le degré d'exposition.

La République Fédérale d'Allemagne a défini des valeurs BAT (Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte = valeur limite tolérée en milieu biologique) comme la quantité maximale admissible d'une substance chimique, de ses métabolites, ou de toute déviation de la normale de paramètres biologiques, induite par l'exposition professionnelle à cette substance. Les valeurs BAT s'entendent comme des valeurs plafond pour des individus en bonne santé et figurent dans le **tableau 2**, page suivante (41) :

TABLEAU 2 : Corrélation entre la concentration atmosphérique de cobalt sur le lieu de travail et sa concentration en milieu biologique

Concentration de cobalt dans l'air ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Moment de prélèvement : fin d'exposition ou fin de poste	
	Cobaltémie ($\mu\text{g}/\text{l}$)	Cobalturie ($\mu\text{g}/\text{l}$)
50	2.5	30
100	5	60
500	25	300

Le dosage du cobalt dans les milieux biologiques, et notamment la mesure des cobalturies, a maintenant fait ses preuves en tant qu'indice d'exposition.

Comme le suggéraient LAUWERYS et BERNARD (45) dans leurs perspectives de développement de la surveillance biologique de l'exposition aux toxiques industriels, nous pouvons encore améliorer la validité des tests existants. En particulier, une étude des facteurs interférents (par exemple : sexe, alcool, tabac, alliage à un autre métal, etc...) est nécessaire pour une interprétation plus fine des résultats. C'est dans cette perspective que s'inscrit notre étude.

CHAPITRE III

MATERIEL ET METHODE

A - METHODE

I - POPULATION ETUDIEE

L' étude est menée dans trois entreprises de la région grenobloise ayant le même médecin du travail.

Elle compare quatre groupes de sujets professionnellement exposés à quatre types différents de composés de cobalt :

- GROUPE 1 :

13 sujets exposés au carbure de tungstène-cobalt : mélange des poudres, "Niro-atomisation", compression, frittage, usinage du carbure dur.

- GROUPE 2 :

14 sujets exposés aux différentes étapes de fabrication de poudre de cobalt : calcination (hydroxyde cobalteux), réduction (oxydes cobalteux, cobalteux-cobaltique et cobaltique), granulation et conditionnement en fûts de la poudre de cobalt.

- GROUPE 3 :

12 sujets exposés à l'alliage aluminium-nickel-cobalt (atelier de fabrication d'aimants Alnico) : fonderie, ébarbage, traitement thermique, usinage - rectification.

- GROUPE 4 :

12 sujets exposés à l'alliage samarium-cobalt : compression par presses isostatiques, frittage, usinage - rectification.

II - MISE EN OEUVRE DU PROJET

Nous avons obtenu de la Direction des entreprises l'autorisation d'intervenir sur leurs sites pour étudier l'exposition aux poussières des composés de cobalt au cours de leur fabrication et/ou de leur mise en oeuvre.

Plusieurs rencontres avec le médecin du travail et les infirmières des entreprises ont permis:

- La visite des ateliers et le choix des postes de travail à inclure dans l'étude;
- La rencontre avec les chefs d'atelier et les salariés pour les informer oralement du protocole de l'étude;
- La remise à chacun d'un document explicatif concernant sa participation exacte dans le déroulement de l'étude.

III - INTERVENTION EN ENTREPRISES

1 - CHAQUE SUJET PARTICIPANT A L'ETUDE EST SOUMIS A :

1.1. Un prélèvement atmosphérique individuel sur la totalité du poste de travail, soit environ 8 heures, en début et en fin de semaine d'exposition.

1.1.1. Jours des prélèvements

En pratique, les particularités de mise en oeuvre et d'arrêt des installations de production ainsi que les horaires différents propres à chaque groupe étudié, ont conduit à réaliser les prélèvements :

*** Groupes 1, 3 et 4 :**

le mardi et le jeudi de la semaine étudiée.

*** Groupe 2 :**

- le premier et le dernier jour de la séquence de travail (une séquence correspondant à 5 jours consécutifs) pour les équipes organisées en rotation permanente de 5 x 8 heures, sans interruption d'activité en fin de semaine
- le lundi et le vendredi de la semaine étudiée pour les quelques salariés hors équipe 5 x 8 (journée, matin, ...).

L'exposition est considérée sensiblement constante pendant la période située entre ces deux jours.

Nous avons choisi cette stratégie de prélèvement qui ne prend en compte que les jours d'activité effective afin de représenter au mieux l'exposition habituelle des salariés (11).

1.1.2. Durée et nombre de prélèvements

De manière générale, les prélèvements sont effectués sur une durée suffisante pour être représentatifs de l'activité pratiquée le jour considéré.

Chaque salarié fait l'objet de deux prélèvements consécutifs (un par demi-poste sur une durée de 2h30 à 3h30) totalisant une durée de recueil de 6 à 7 heures.

La pratique de deux prélèvements lors de la journée de travail présente deux avantages majeurs:

- La possibilité de mieux mettre en évidence les variations éventuelles d'exposition
- La sauvegarde de résultats en cas de problème lors du prélèvement ou d'accident sur l'un des filtres lors de l'analyse au laboratoire.

1.2. Un prélèvement d'échantillon urinaire effectué :

- * d'une part, les mêmes jours que les prélèvements atmosphériques : début et fin de poste de travail, en début et en fin de semaine d'exposition
- * d'autre part, après 48 heures hors exposition, pour estimer le retour à un niveau "basal" des taux de cobalt urinaire.

Les échantillons urinaires sont collectés dans des flacons en polystyrène, au service médical de l'entreprise, par l'infirmière et/ou par l'un des membres de l'IUMTE :

- avant la prise de poste de travail,
- en fin de poste, après douche et changement de vêtements pour éviter toute contamination externe.

Ces prélèvements sont conservés par réfrigération jusqu'à l'analyse afin de préserver la stabilité du métal dans l'urine (51).

Le transport au laboratoire est effectué en contenant isotherme par l'un des membres de l'IUMTE.

Nous dosons la créatinine urinaire sur chaque échantillon afin de moduler la valeur de la cobalturie selon le degré d'hydratation du sujet.

Notons que cette méthode de correction, bien que la plus utilisée, suscite des controverses (1, 33). En effet, le taux de créatininurie que l'on pensait constant, s'avère varier selon le sexe, l'âge, l'activité physique et la masse musculaire du sujet. Cette référence permet néanmoins de pallier les effets des grandes variations de concentration urinaire et de mettre en évidence les dilutions intentionnelles des échantillons. L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) définit les indices biologiques urinaires rapportés au taux de créatininurie (6).

L'ensemble des analyses urinaires (cobalturies, créatininuries) est réalisé au laboratoire de l'IUMTE. Le cobalt est dosé par spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme (48, 88).

1.3. Un questionnaire indiquant (annexe 1)

- * l'ancienneté d'exposition au cobalt
- * la description détaillée de l'activité au poste de travail actuel
- * les habitudes tabagiques (ancienneté, quantification)
- * les boissons consommées journalièrement (qualité, quantité)
- * l'état de santé du sujet.

Les questions sont posées par l'infirmière de l'entreprise et les questionnaires remplis par ses soins.

2 . LA REALISATION DE DEUX PRELEVEMENTS ATMOSPHERIQUES EN AMBIANCE PAR GROUPE D'EXPOSITION complète les prélèvements atmosphériques individuels et permet l'**analyse granulométrique des poussières**. Celle-ci est effectuée par l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS).

L'ensemble des prélèvements et dosages atmosphériques est réalisé par le Service Prévention des Risques Professionnels de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie "Rhône-Alpes".

IV - TEMOINS

Il s'agit de 9 sujets de sexe masculin, non exposés professionnellement aux poussières de cobalt.

Chacun d'eux est soumis à un prélèvement d'échantillon urinaire parallèle à celui des sujets exposés :

- le mardi matin, avant le début du travail
- le jeudi soir, en fin de journée de travail
- le lundi matin suivant, avant la reprise du travail.

Ces échantillons sont recueillis dans des flacons en polystyrène au cours de la période du 11 au 17 février 1992 et conservés par réfrigération jusqu'à l'analyse.

V - ANALYSE STATISTIQUE ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Nous procédons à l'analyse statistique des données :

Après avoir décrit la population exposée, nous évaluons la relation entre l'exposition atmosphérique et l'élimination urinaire du cobalt : **étude de corrélation et calcul du coefficient de régression par le logiciel SPSS (86).**

Nous étudions ensuite les facteurs susceptibles d'interférer avec les cobalturies en nous intéressant tout particulièrement à l'influence du type de composé de cobalt, de la consommation de boissons et du tabagisme.

Cette approche, menée par une **analyse en mode multivarié (logiciel BMDP, référence N°14)**, comprend les deux temps suivants :

- 1- UNE REGRESSION LINEAIRE MULTIPLE permet de prendre en compte simultanément l'effet de toutes les variables, tant à caractère personnel que professionnel, susceptibles d'influencer la cinétique d'élimination urinaire du cobalt. Elle nous permet donc de réaliser une comparaison entre groupes "tous facteurs égaux par ailleurs".

Les variables dépendantes étudiées sont successivement :

- . M2
- . M2 - M1
- . M4
- . M4 - M3
- . M0
- . M4 - M0

Les variables testées dans le modèle comme facteurs de confusion potentiels sont :

* Des facteurs personnels :

- . **âge** : variable quantitative
- . **sexe** : 2 classes : homme (référence); femme
- . **tabagisme** : testé comme variable quantitative (nombre de cigarettes fumées par jour)
- . **consommation de boissons alcoolisées** : variable qualitative à 3 classes (aucune consommation; <1 litre d'équivalent vin à 10° par jour; au moins 1 litre d'équivalent vin à 10° par jour)

* Des facteurs professionnels :

- . **ancienneté d'exposition au cobalt** : variable quantitative (nombre d'années d'exposition)
- . **pourcentage moyen de cobalt du composé travaillé la semaine de l'étude** : variable quantitative
- . **port d'un masque antipoussières** : 2 classes (oui ; non)
- . **lavage des mains** : 3 classes (< 5 ; 5 à 15 ; plus de 15 fois par jour)
- . **délai écoulé depuis la fin de la dernière exposition au cobalt au moment du recueil des échantillons urinaires de début de poste** : variable qualitative à 2 classes.

Au préalable, nous transformons les variables qualitatives à 3 classes en variables binaires (0=la modalité n'existe pas; 1=la modalité existe); ceci permet de les tester en régression linéaire multiple.

La variable prédictive principale du taux de cobalt urinaire est le taux de cobalt atmosphérique représenté respectivement par les variables quantitatives :

- . AT1 pour l'exposition des 8 heures de poste de début de semaine
- . AT2 pour l'exposition des 8 heures de poste de fin de semaine
- . $ATSEM = (AT1 + AT2) / 2$ pour tenter d'approcher une moyenne d'exposition sur la semaine de l'étude.

2- Les variables explicatives entrées dans le modèle sont ensuite testées par ANALYSE DE VARIANCE ET COVARIANCE EN FONCTION DU TYPE DE COMPOSE DE COBALT.

B - MATERIEL

I - PRELEVEMENTS ET DOSAGES DU COBALT ATMOSPHERIQUE

1. PRELEVEMENTS DE POUSSIÈRES

Les prélèvements individuels (fraction inspirable, dite inhalable) effectués sur les salariés sélectionnés ont été pratiqués conformément à la norme AFNOR NF X 43 457 (62), à savoir :

- Les particules de l'aérosol sont collectées sur un filtre en fibre de quartz de 37 mm de diamètre placé à l'intérieur d'un porte filtre (cassette millipore) de même diamètre. Cette cassette est positionnée près des voies respiratoires de l'opérateur (en général au niveau de l'encolure du vêtement).
- Sur la face avant de la cassette est placé un couvercle comportant un orifice de diamètre très voisin de 4 mm afin de permettre le passage de l'air prélevé.
- La cassette est reliée par un tuyau souple à une pompe individuelle portée par l'opérateur au niveau de la ceinture; cette pompe est réglée et maintenue à un débit constant de 1 litre/minute.

2. ANALYSE QUANTITATIVE DU COBALT SUR LES FILTRES DE PRELEVEMENT

Les poussières recueillies sur chaque filtre de prélèvement, y compris celles déposées à l'intérieur des parois de la cassette en amont du filtre, sont attaquées et dissoutes en milieu acide.

Sur la solution obtenue, le cobalt est dosé par spectrophotométrie d'absorption atomique avec flamme (28, 59).

II - DOSAGES DU COBALT URINAIRE

Les analyses sont réalisées par spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme sur appareil Varian 300 Z avec GTA 96 et correction d'absorption non spécifique par effet Zeeman.

Les échantillons sont injectés à l'aide d'un passeur automatique PSD. L'acquisition et le traitement des données sont effectués à l'aide d'un IBM PS2 modèle 30 équipé du logiciel Contrôle-Qualité pour GTA 96 Zeeman.

1 . PREPARATION DE L'ECHANTILLON

Les urines sont analysées directement par la technique des ajouts dosés.

La quantité d'échantillon injecté correspond à 20 μ l d'urines diluées au quart dans l'acide nitrique à 1% pour les urines de début de poste et les urines témoins, diluées au vingtième dans l'acide nitrique à 1% pour les urines de fin de poste.

Des dilutions supplémentaires sont effectuées pour les urines dont la concentration dépasse 300 μ g/l.

Les ajouts correspondent à des concentrations de 12.5 à 37.5 μ g/l (212 à 636 nmol/l) pour les urines témoins et les urines de début de poste, et à des concentrations de 100 à 300 μ g/l (1697 à 20 091 nmol/l) pour les urines de fin de poste. Ces ajouts sont réalisés à partir d'une solution standard de nitrate de cobalt hexahydraté $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dans de l'acide nitrique HNO_3 0.5 mol/l, correspondant à 1 g/l en cobalt (16.97 mmol/l).

Le seuil de détection correspond à 3 pg soit 51 femtomoles dans les 5 μ l injectés.

La précision de l'analyse est de 4.9% (coefficient de variation).

2 . CONDITIONS OPERATOIRES

Lampe à cathode creuse cobalt :

- Courant de lampe : 7 mA
- Largeur de fente : 0.2 nm
- Longueur d'onde : 240.7 nm
- Intégration en hauteur de pic
- Programme de montée en température par paliers isothermes :
 - . 85 ° C : 5 secondes
 - . de 85° à 95 ° C : 10 secondes
 - . de 95 ° à 120 ° C : 30 secondes
 - . de 120 ° à 850 ° C : 5 secondes
 - . 850 ° C : 25 secondes
 - . de 850 à 2 310 ° C : 1.1 seconde
 - . 2 300 ° C : 2 secondes
 - . purge à 2600° C : 2 secondes.

III - DOSAGES DE LA CREATININE URINAIRE

La créatinine urinaire de chaque échantillon est dosée par colorimétrie selon la méthode de JAFFE.

Le taux de cobalt est rapporté au taux de créatinine pour limiter l'influence des variations du volume urinaire.

CHAPITRE IV

RESULTATS

A. ANALYSE DESCRIPTIVE

I - POPULATION ETUDIEE

L'étude porte initialement sur 51 personnes.

Cependant, certains sujets doivent être exclus, partiellement ou en totalité.

- GROUPE 1 : 13 sujets, tous pris en compte

Il manque une cobalturie de fin de poste en fin de semaine.

- GROUPE 2 : 14 sujets.

. Nous excluons totalement un sujet exposé au carbure de tungstène durant toute sa semaine de travail.

. Il manque 2 fois un dosage atmosphérique en début de semaine d'exposition.

Au total, 13 sujets sont pris en compte

- GROUPE 3 : 12 sujets, tous pris en compte

- GROUPE 4 :

Sur 12 sujets, nous excluons

* 2 sujets en totalité :

. usinage de pièces dépourvues de cobalt la semaine de l'étude

. exposition à mi-temps

* 1 sujet partiellement : exposition à un composé différent le dernier jour de prélèvement.

Il manque 1 fois une cobalturie après 48 h de repos.

Au total, 10 sujets de ce groupe sont pris en compte.

En conséquence, 48 sujets sont inclus dans l'étude.

II - ANALYSE DES REPONSES AU QUESTIONNAIRE

1. L'AGE MOYEN est de 40,3 ans \pm 1,5

âge minimum : 20 ans, maximum : 56 ans

La répartition des âges est homogène dans les 4 groupes.

Pour les besoins de l'analyse, nous définissons 3 classes d'âge (cf graphique 1, page 33) :

- . moins de 35 ans (13 sujets)
- . 35 à 44 ans (18 sujets)
- . 45 ans et plus (17 sujets)

2. SEXE : 42 hommes (87,5 %) (cf graphique 2, page 34)

6 femmes (12,5 %) réparties :

- . 3 dans le groupe 3
- . 3 dans le groupe 4

3. HYGIENE DE VIE

3.1. Habitudes tabagiques (cf graphique 3, page 35) :

- . 22 non fumeurs
- . 25 fumeurs :
 - consommation moyenne : 19 cigarettes \pm 2 par jour
- . 1 ancien fumeur (arrêt du tabac depuis plus de 5 ans)

Pour l'analyse, nous constituons deux classes : non fumeurs et fumeurs.

L'ancien fumeur est assimilé à un non fumeur :

- diminution du risque d'ingestion (pas de contact des doigts souillés avec la cigarette et les lèvres)
- pas d'apport supplémentaire de cobalt par inhalation de la fumée de tabac.

Non fumeurs et fumeurs se répartissent de façon homogène sur les 4 groupes.

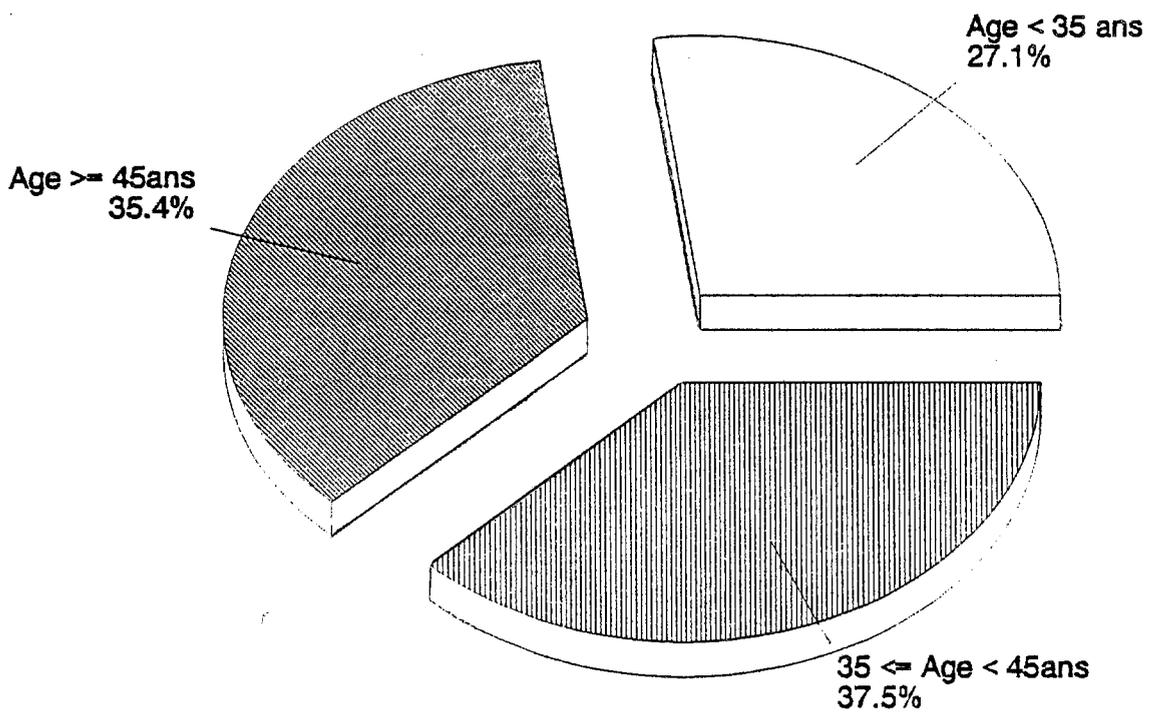
3.2. Consommation de boissons alcoolisées (cf graphique 4, page 36) :

- . 22 n'en consomment pas (47 %)
- . 17 boivent moins d' un litre d'équivalent en vin à 10° par jour (36%)
- . 8 en boivent au moins un litre (17%).

Sur ces 8 sujets, 5 appartiennent au groupe 2 et représentent 38% de ce groupe.

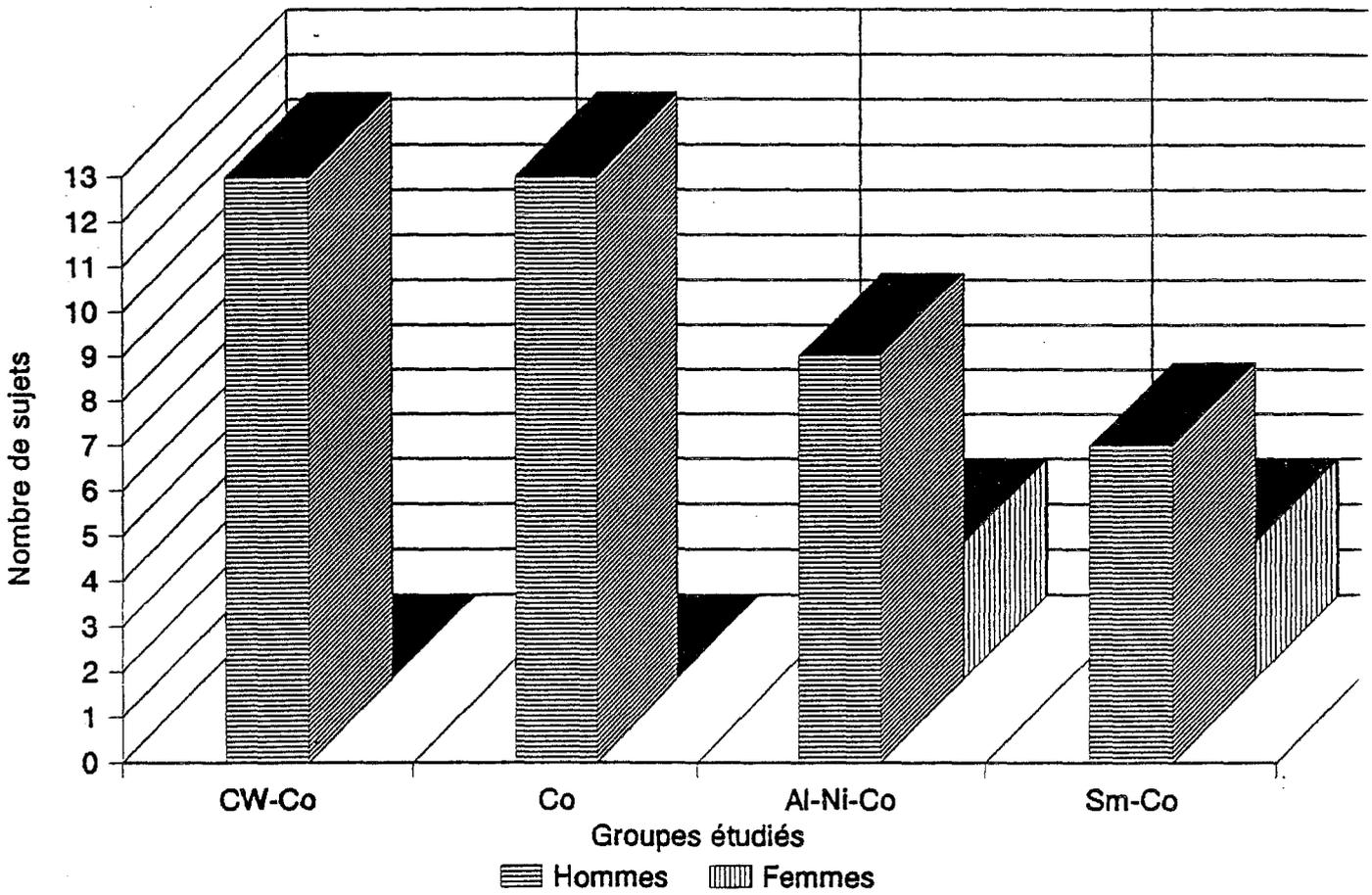
GRAPHIQUE 1

CLASSES D'AGE



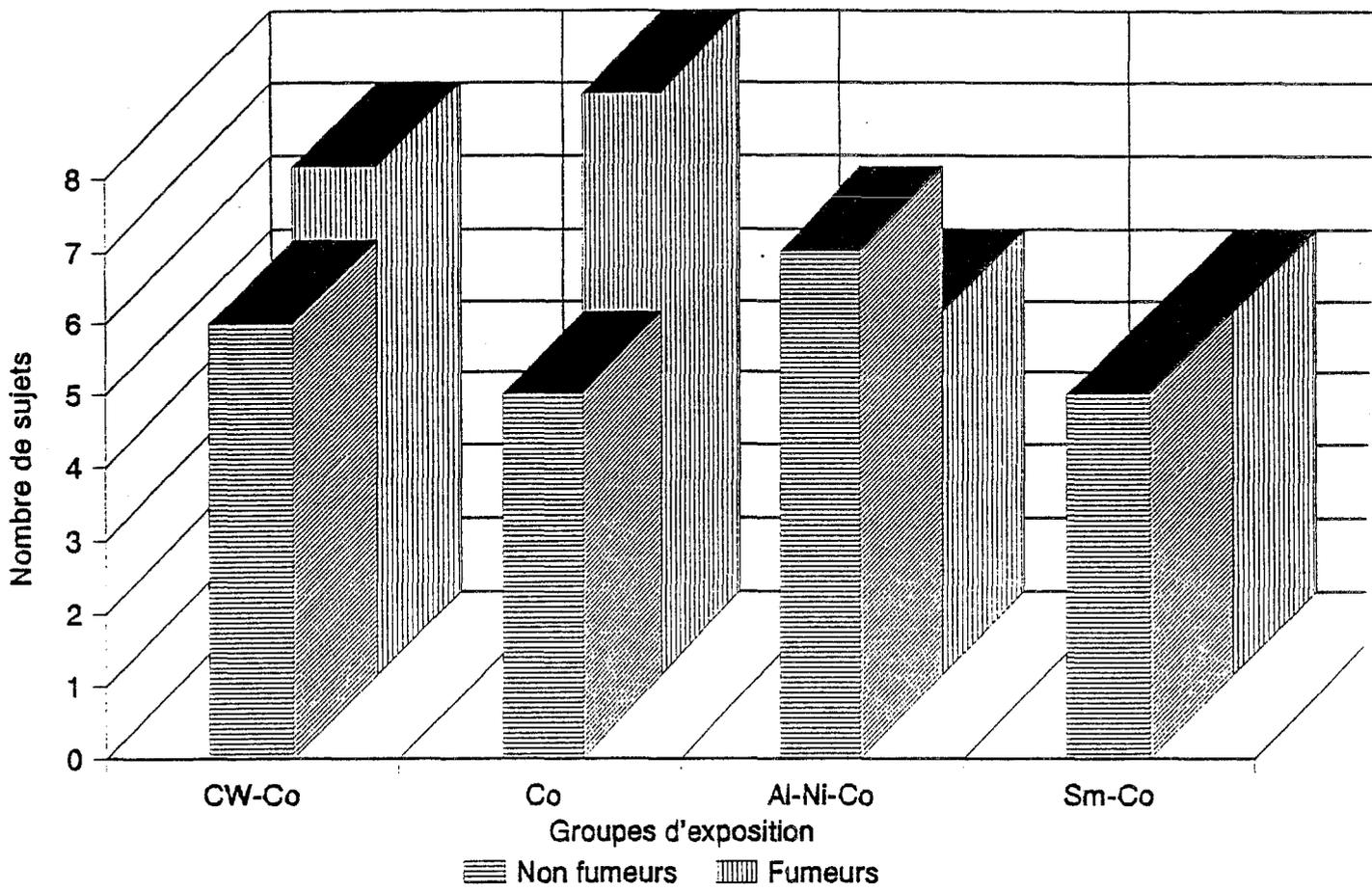
GRAPHIQUE 2

REPARTITION DES SUJETS SELON LE SEXE
DANS LES 4 GROUPES ETUDIÉS



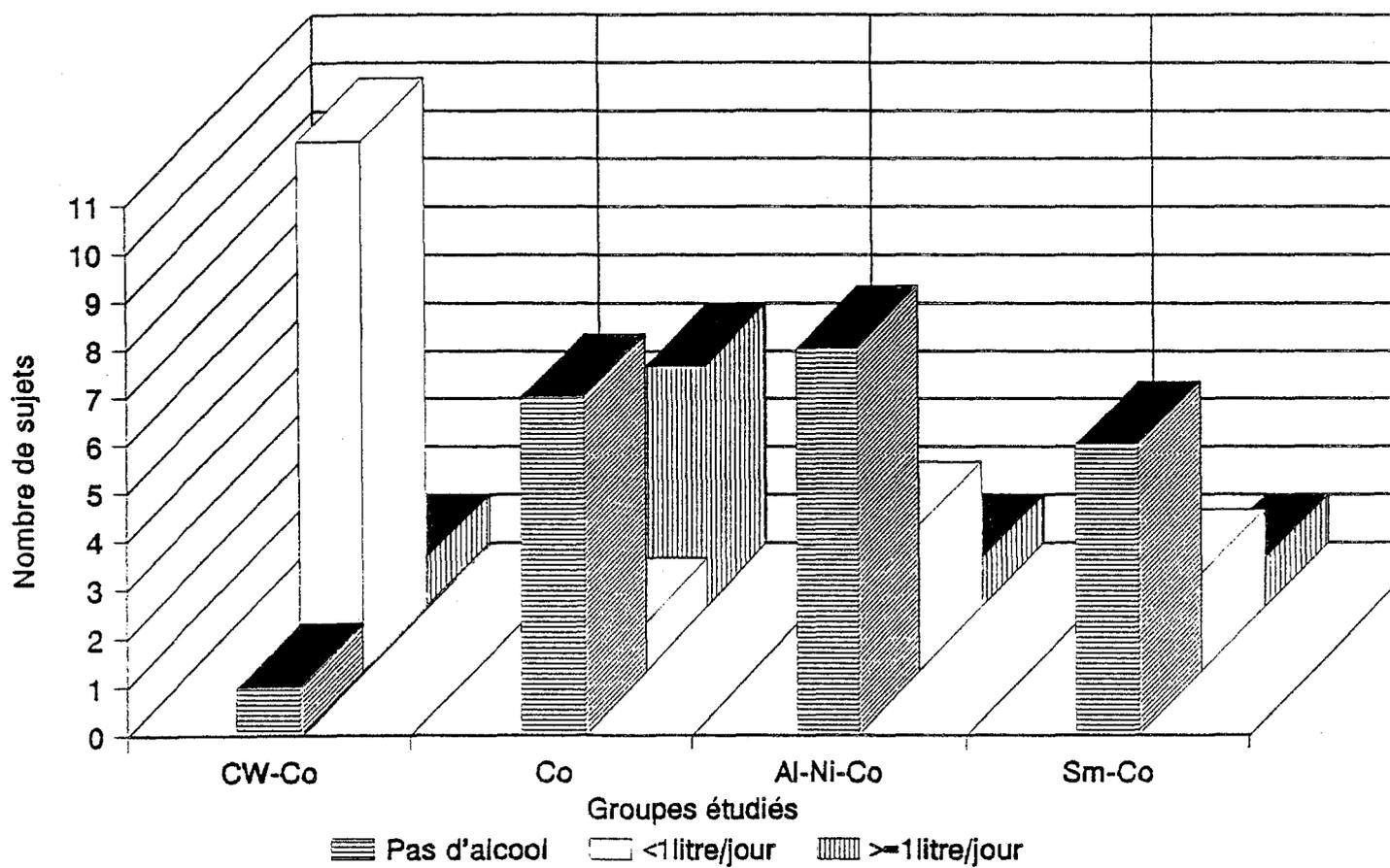
GRAPHIQUE 3

HABITUDES TABAGIQUES PAR GROUPE D'EXPOSITION



GRAPHIQUE 4

REPARTITION DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL
DANS LES 4 GROUPES ETUDIES
(EQUIVALENT VIN A 10 / JOUR)



3.3. Consommation de boissons non alcoolisées :

10 valeurs manquantes, dont 9 dans le groupe 4, rendent discutable l'exploitation de cet item.

Parmi les sujets ayant répondu à cette question :

- . 24 % boivent moins d' 1 litre de boisson non alcoolisée par jour
- . 55 % en boivent entre 1 et 2 litres par jour
- . 21 % en boivent au moins 2 litres par jour.

4. ETAT DE SANTE DU SUJET :

Cet item, abordé sous forme de questions ouvertes, n'est pas exploité d'un point de vue statistique. En effet, son principal intérêt est de permettre de nous assurer qu'il n'existe aucun dysfonctionnement susceptible de modifier l'élimination urinaire du cobalt; ce qui est le cas dans notre population.

A titre indicatif, nous notons par ailleurs dix cas (21%) d'eczéma et un cas d'asthme par allergie au cobalt.

5. MESURES DE PROTECTION :

5.1. Système d'aspiration des poussières au poste de travail :

Les réponses à cette question n'ont pu être exploitées en raison de la polyvalence des sujets qui travaillent fréquemment sur deux, voire trois machines différentes, les unes étant équipées d'un dispositif d'aspiration des poussières, les autres pas.

5.2. Port d'un masque antipoussières en papier (cf graphique 5, page suivante) :

- 8 sujets (17 %), 6 appartenant au groupe 2 et 2 au groupe 1 portent un masque lorsque leur activité le nécessite : l'utilité du port de protection est à l'entière appréciation du salarié.

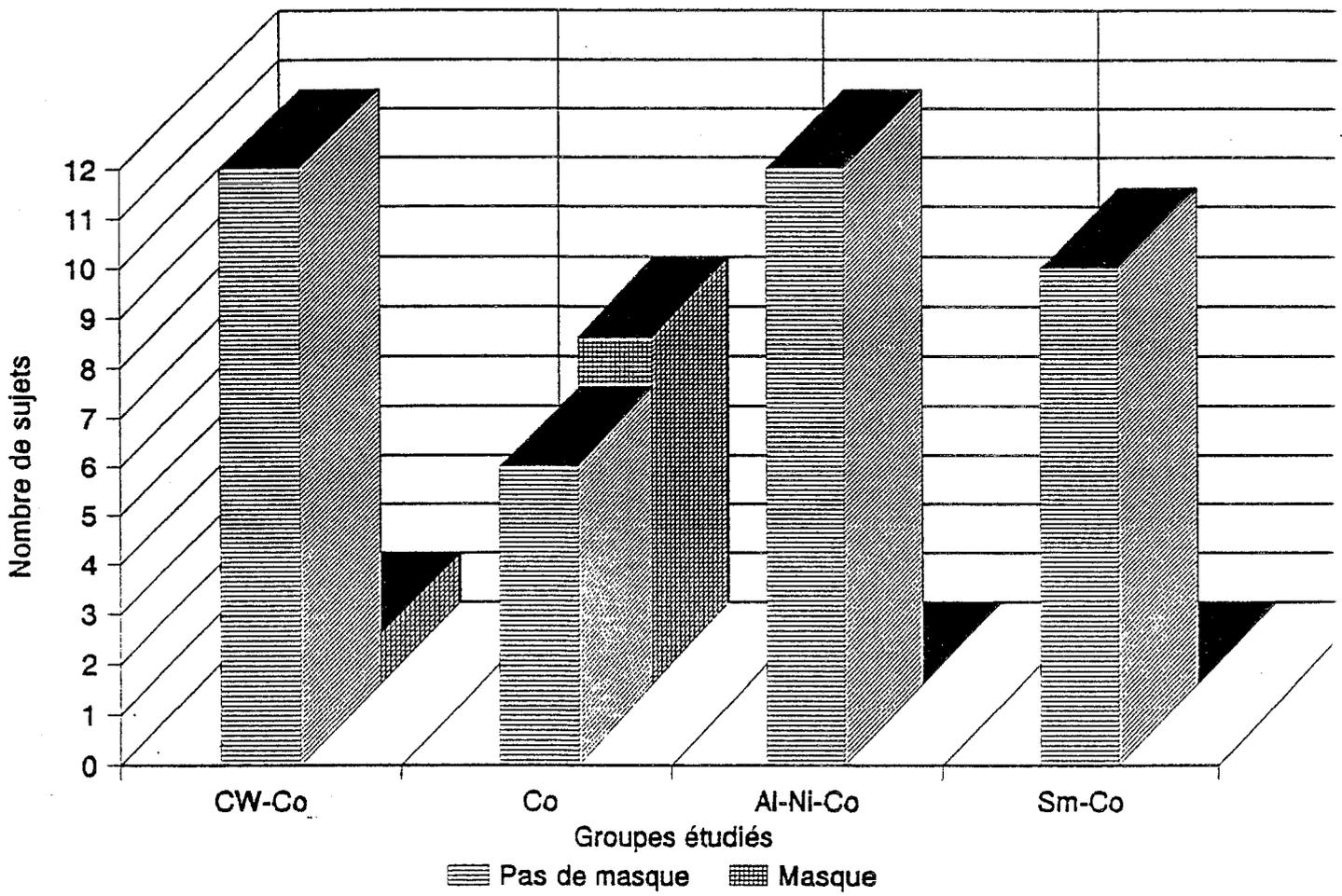
- 40 sujets (83 %) n'en portent jamais.

5.3. Port d'autres protections : gants, tablier, guêtres :

- 30 sujets (62,5 %) en portent régulièrement
- 18 (37,5 %) n'en portent pas.

GRAPHIQUE 5

PORT DE MASQUE ANTI-POUSSIÈRES



6. LIEU DE CASSE-CROUTE :

- 46 personnes (96 %) disposent d'un local séparé de leur lieu de travail
- 2 personnes mangent sur les lieux-mêmes de leur travail.

Etant donné le très faible nombre de sujets ne disposant pas d'un local de casse-croûte, ce paramètre ne pourra pas être étudié dans l'analyse.

7. LAVAGE DES MAINS :

. Tous les sujets se lavent les mains avant de manger.

. 32 % se lavent les mains moins de 5 fois par jour

. 47 % entre 5 et 15 fois par jour

. 21 % se lavent les mains au moins 15 fois par jour.

80 % de ces sujets appartiennent au groupe 2. Ils se lavent les mains pour la plupart jusqu'à 30 fois par jour. Ces conditions d'hygiène particulières sont exigées par leurs activités :

- Surveillance du processus de réduction de l'oxyde de cobalt en salle de contrôle informatisé, avec parfois nécessité d'intervenir sur la chaîne de réduction, notamment pour procéder au raclage des nacelles au sortir du four de réduction.
- A ce même poste, nécessité également de se laver les mains avant d'analyser l'hydroxyde de cobalt (sur prélèvements périodiques d'échantillons) par spectrophotométrie d'absorption atomique.

8. ANCIENNETE D'EXPOSITION AU COBALT, TOUS POSTES CONFONDUS :

En moyenne : 15 ans \pm 1,5

Ancienneté minimum : 6 mois, maximum : 32 ans

Répartition homogène au sein des 4 groupes.

9. ESTIMATION DE LA CHARGE DE TRAVAIL LA SEMAINE DE L'ETUDE :

- . 13 % des salariés estiment avoir travaillé moins que d'habitude pendant la semaine de l'étude; 86 % d'entre eux appartiennent au groupe 1 qui faisait alors face à une période de chômage technique.
- . 80 % estiment leur charge de travail habituelle au moment de l'étude
- . 7 % pensent avoir travaillé plus que d'habitude.

10. TENEUR EN COBALT DU (OU DES) COMPOSE(S) UTILISE(S) DURANT LA SEMAINE DE L'ETUDE (cf graphique 6, page suivante) :

Moyenne : 47,6 % \pm 4,8

au minimum : 9,5 % , au maximum 100 % (poudre de cobalt pur)

Avec de grandes disparités au sein des 4 groupes.

Ces valeurs sont obtenues en décryptant les codifications des composés utilisés.

Lorsque plusieurs mélanges aux proportions différentes sont mis en oeuvre, comme dans le groupe 1, on effectue le calcul d'un pourcentage moyen à partir du nombre de kilogrammes et de la teneur en cobalt de chaque composé utilisé.

11. CALCUL DES DELAIS ECOULES DEPUIS LA FIN DE LA DERNIERE EXPOSITION AU COBALT AU MOMENT DU RECUEIL DES ECHANTILLONS URINAIRES DE DEBUT DE POSTE.

. délai 1 : avant la prise de poste de début de semaine.

- Pour 33 sujets (69 %), il s'est écoulé moins de 20 heures depuis la fin du poste précédent. Le premier jour de l'étude correspond à leur deuxième jour de travail.

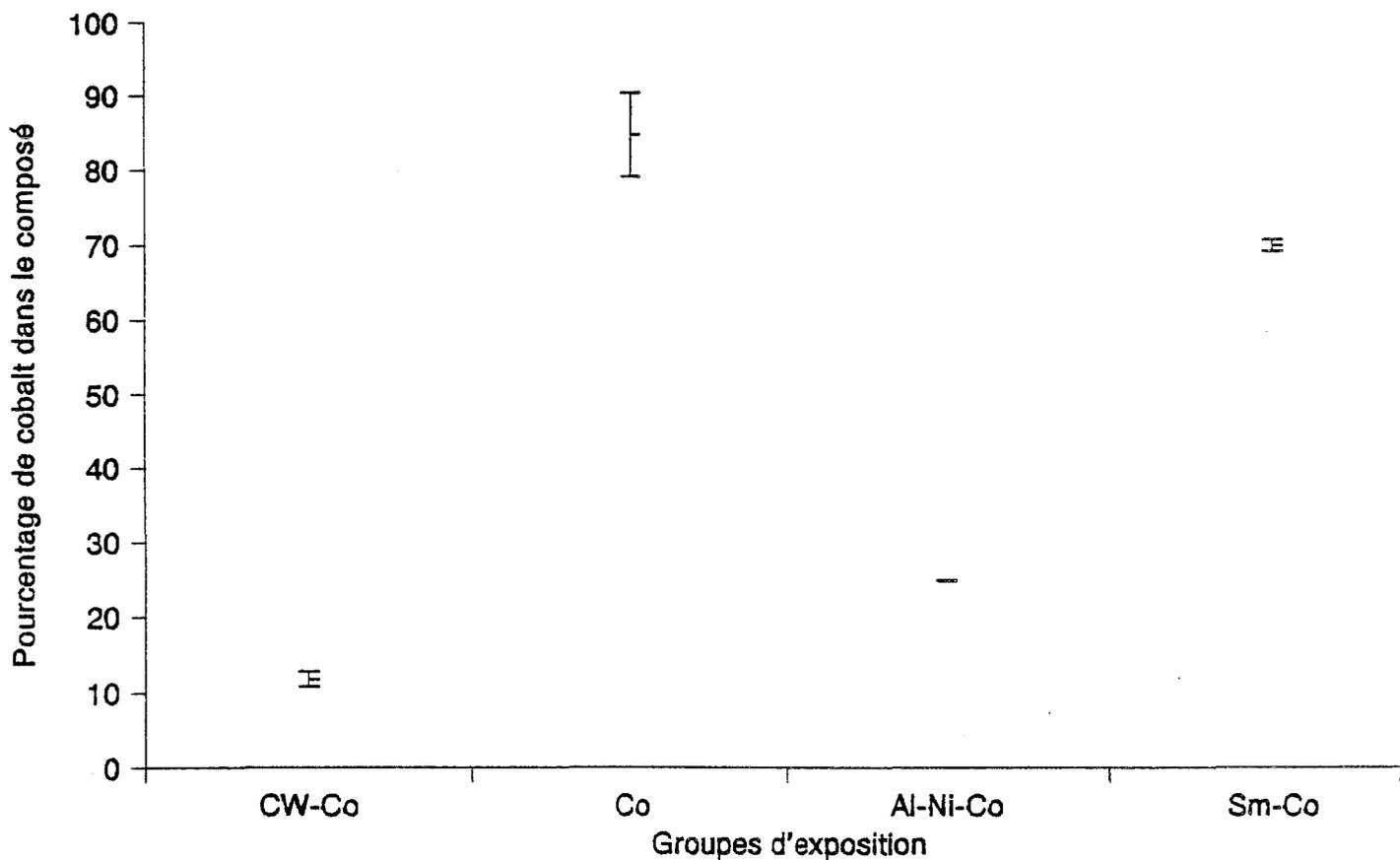
- Pour 15 sujets (31 %), il s'est écoulé au moins 20 heures depuis la fin du poste précédent. Le premier jour de l'étude correspond à leur premier jour de travail.

. délai 2 : avant la prise de poste de fin de la semaine.

Tous les sujets ont travaillé la veille, avec un délai de repos moyen de 17 heures.
(minimum : 14 heures, maximum : 32 heures)

GRAPHIQUE 6

TENEUR EN COBALT DES COMPOSES
TRAVAILLES DURANT L'ETUDE
(MOYENNE +/- SE)



- . **délai de repos** : délai écoulé avant le recueil d'urines de début de semaine - début de poste la semaine suivante.

Il est de 48 heures, sauf pour le groupe 1 où il est de 57 à 72 heures, selon l'horaire de la prise de poste.

III- RESULTATS ET COMMENTAIRES DES DOSAGES DE COBALT ATMOSPHERIQUE

1. RESULTATS DES PRELEVEMENTS ATMOSPHERIQUES INDIVIDUELS

Les concentrations de cobalt atmosphérique sont exprimées en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'air :

- Début de semaine d'exposition :
 - . AT1-1 : sur le premier demi-poste
 - . AT1-2 : sur le second demi-poste
 - . $\text{AT1} = (\text{AT1-1} + \text{AT1-2}) / 2$
- Fin de semaine d'exposition :
 - . AT2-1 : sur le premier demi-poste
 - . AT2-2 : sur le second demi-poste
 - . $\text{AT2} = (\text{AT2-1} + \text{AT2-2}) / 2$

1.1. Résultats tous groupes confondus

TABLEAU 2

	25° percentile	50° percentile	75° percentile	Min	Max
AT1	19	52.5	125.88	3.00	13782.50
AT2	29	60.50	169.50	6.50	2838.00

1. 2. Résultats par groupe d'exposition

TABLEAU 3 : Groupe 1
13 sujets exposés au carbure de tungstène-cobalt

	25° percentile	50° percentile	75° percentile	Min	Max
AT1	12.50	25	149.75	3	444.50
AT2	9	34	163.75	7.50	208

TABLEAU 4 : Groupe 2
13 sujets exposés à la poudre de cobalt pur, aux oxydes et à l'hydroxyde cobalteux

	25° percentile	50° percentile	75° percentile	Min	Max
AT1	63.50	252.50	932	46	13782.50
AT2	87	222.50	466	61.50	2838

TABLEAU 5 : Groupe 3
12 sujets exposés à l'alliage aluminium-nikel-cobalt

	25° percentile	50° percentile	75° percentile	Min	Max
AT1	16.38	30.50	75	5.50	593
AT2	26	31.50	44.50	11.50	137

TABLEAU 6 : Groupe 4
10 sujets exposés à l'alliage samarium-cobalt

	25° percentile	50° percentile	75° percentile	Min	Max
AT1	32.88	58.50	71.88	7.50	93
AT2	19.50	60.50	131	6.50	234

1. 3. Résultats individuels

Les résultats individuels des taux de cobalt atmosphériques sont détaillés dans l'**annexe 2**.

2. RESULTATS DES PRELEVEMENTS ATMOSPHERIQUES D'AMBIANCE

Deux prélèvements atmosphériques d'ambiance par groupe d'exposition, réalisés aux mêmes postes en début et en fin de semaine d'exposition, permettent de s'assurer de la constance granulométrique des particules.

Les analyses sont effectuées par un laboratoire de l'INRS :

- La médiane granulométrique en nombre reste comparable pour un même poste pendant les deux jours de prélèvement. De façon générale, les diamètres sont inférieurs à $1.89 \mu\text{m}$.
- Plus de 99% des particules présentent un diamètre inférieur à $10 \mu\text{m}$, dont 95 à 97% ont un diamètre en dessous de $5 \mu\text{m}$.

Les mesures de concentration de cobalt atmosphérique, a fortiori sur les prélèvements individuels, sont très représentatives du cobalt inhalable. Nous pouvons donc étudier la relation entre la dose externe et les cobalturies.

3. COMMENTAIRES

3.1. Comparaison des concentrations de cobalt atmosphérique mesurées en début et en fin de semaine d'exposition : AT1 et AT2 (cf graphique 7, page suivante)

Après normalisation des distributions par transformation logarithmique (Ln =logarithme népérien des valeurs), nous effectuons un test t de comparaison de moyennes entre Ln (AT1) et Ln (AT2):

Les concentrations de cobalt atmosphérique mesurées en début et en fin de semaine d'exposition ne diffèrent pas de façon statistiquement significative ($p=0.959$).

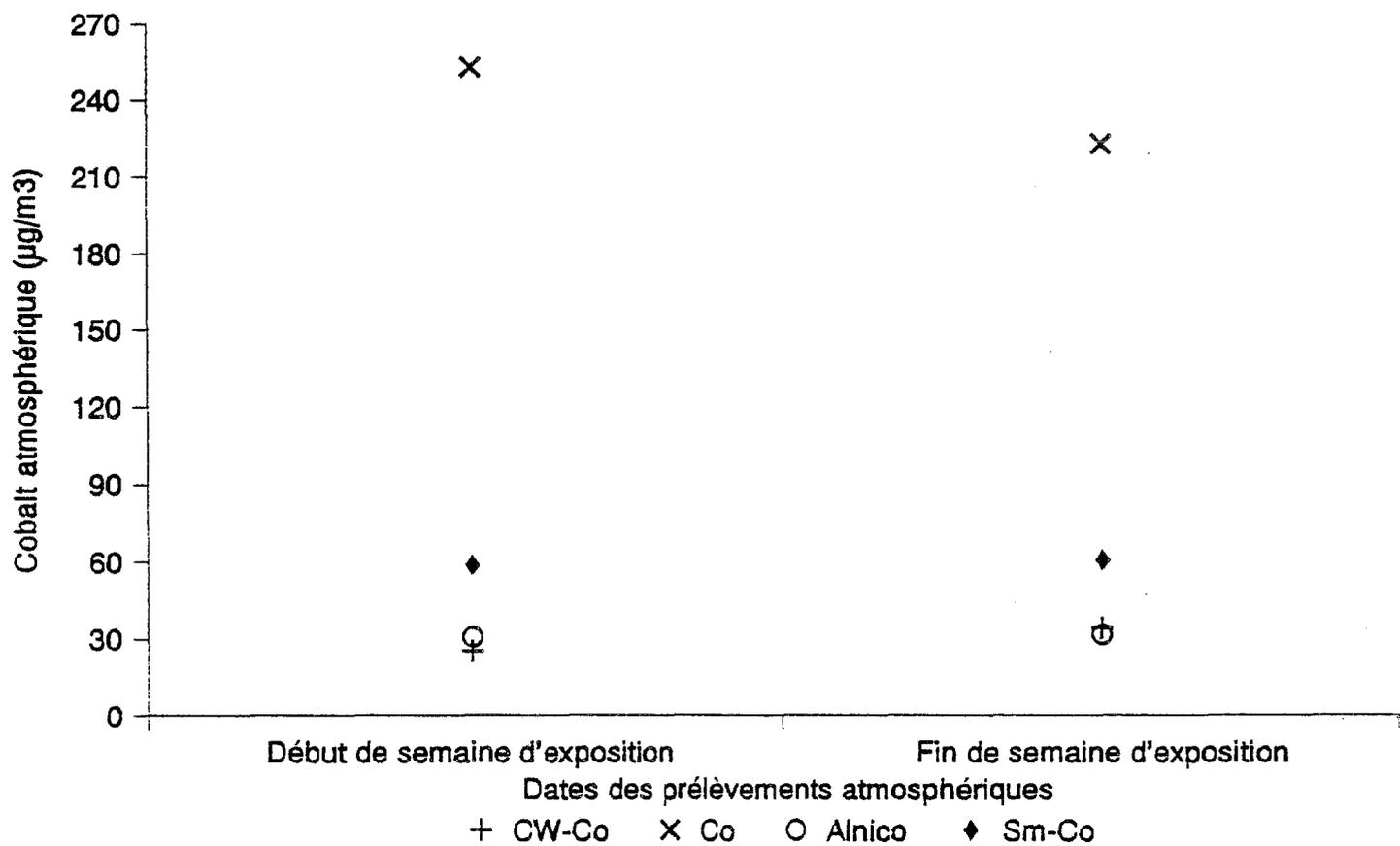
Nous pouvons donc créer une variable "résumée" des deux précédentes, que nous baptisons "concentration de cobalt atmosphérique moyenne sur la semaine" :

$$\text{ATSEM} = (\text{AT1} + \text{AT2}) / 2.$$

Ce calcul est licite dans la mesure où il ne fausse pas la représentativité des niveaux d'exposition.

GRAPHIQUE 7

RESULTATS DES DOSAGES DE COBALT
ATMOSPHERIQUE PAR GROUPE D'EXPOSITION
(MEDIANES)



3.2. Interprétation des résultats tous groupes confondus

La valeur médiane des mesures atmosphériques "résumées" sur la semaine (ATSEM) est de $58.25 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Cinquante pour cent des mesures sont comprises entre 28.50 et $136 \mu\text{g}/\text{m}^3$, avec des valeurs maximales atteignant $2838 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

3.3. Interprétation des résultats par groupe d'exposition

Un aperçu synthétique de la distribution d'ATSEM dans chaque groupe exposé est représenté sous forme de box-plots de Tuckey (cf graphique 8, page 46). Les niveaux d'exposition du groupe 2 dépassent nettement ceux des autres groupes et présentent une plus grande dispersion de leurs valeurs.

Pour mieux situer les niveaux d'exposition des différents groupes, nous discrétisons la variable ATSEM en 2 classes en fonction de la valeur moyenne d'exposition (VME) fixée à $0.05 \text{ mg}/\text{m}^3$ par l'ACGIH en 1987 (4) (cf graphique 9, page 47) et nous effectuons une comparaison entre groupes par un test du χ^2 . La différence de niveau est significative ($p=0.0075$). Le contraste est maximum entre les groupes 2 et 3 qui présentent respectivement 17 et 80 % des sujets soumis à des "niveaux autorisés".

IV - RESULTATS ET COMMENTAIRES DES DOSAGES DE COBALT URINAIRE

1. RESULTATS : Les cobalturies sont exprimées en $\mu\text{moles}/\text{mole}$ de créatinine.

- Mesures effectuées en début de semaine d'exposition :

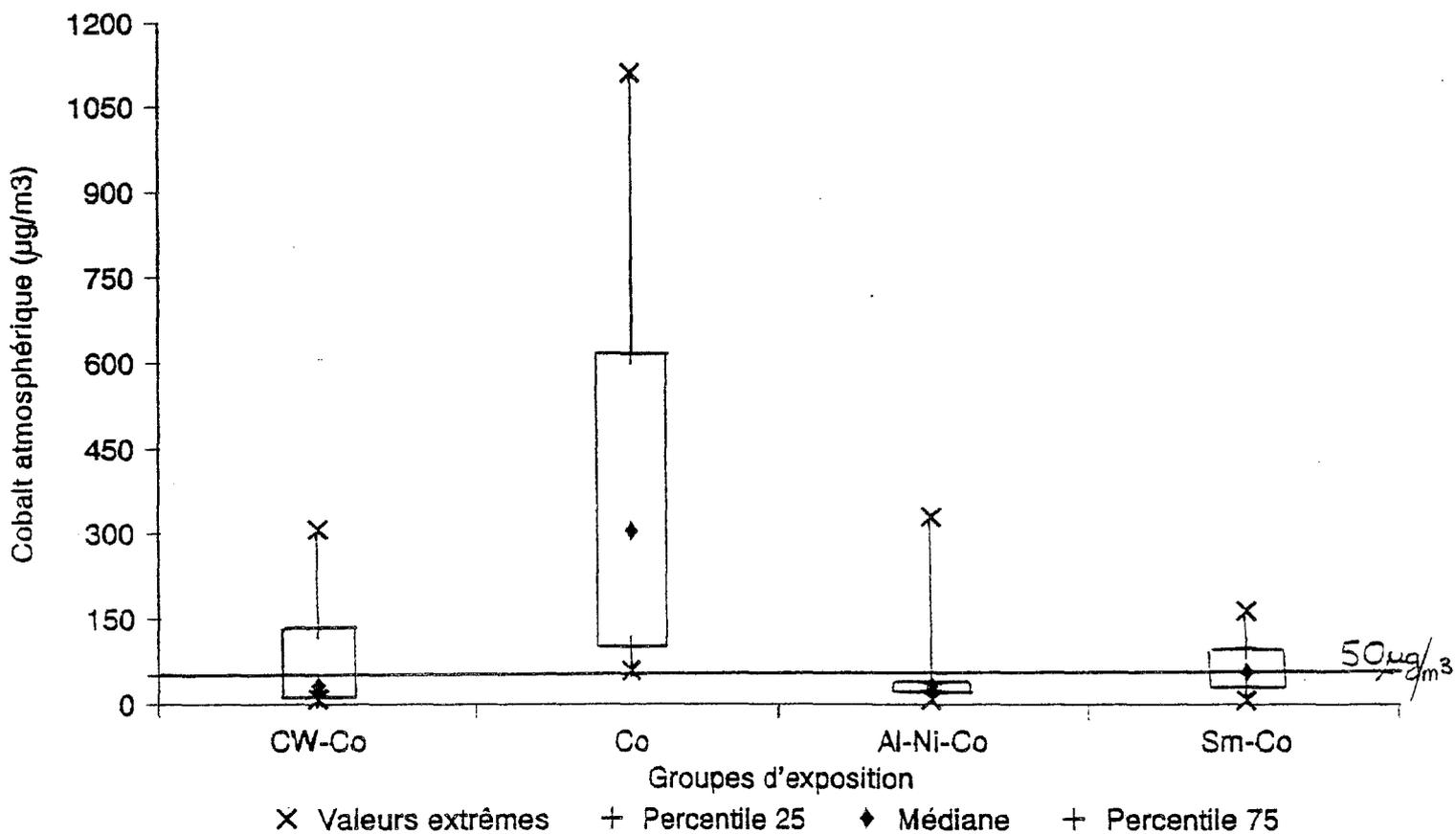
- . M1 : en début de poste
- . M2 : en fin de poste
- . M2-M1 : différence d'élimination de cobalt correspondant à l'exposition du poste de travail

- Mesures effectuées en fin de semaine d'exposition :

- . M3 : en début de poste
- . M4 : en fin de poste
- . M4-M3 : différence d'élimination de cobalt correspondant à l'exposition du poste de travail

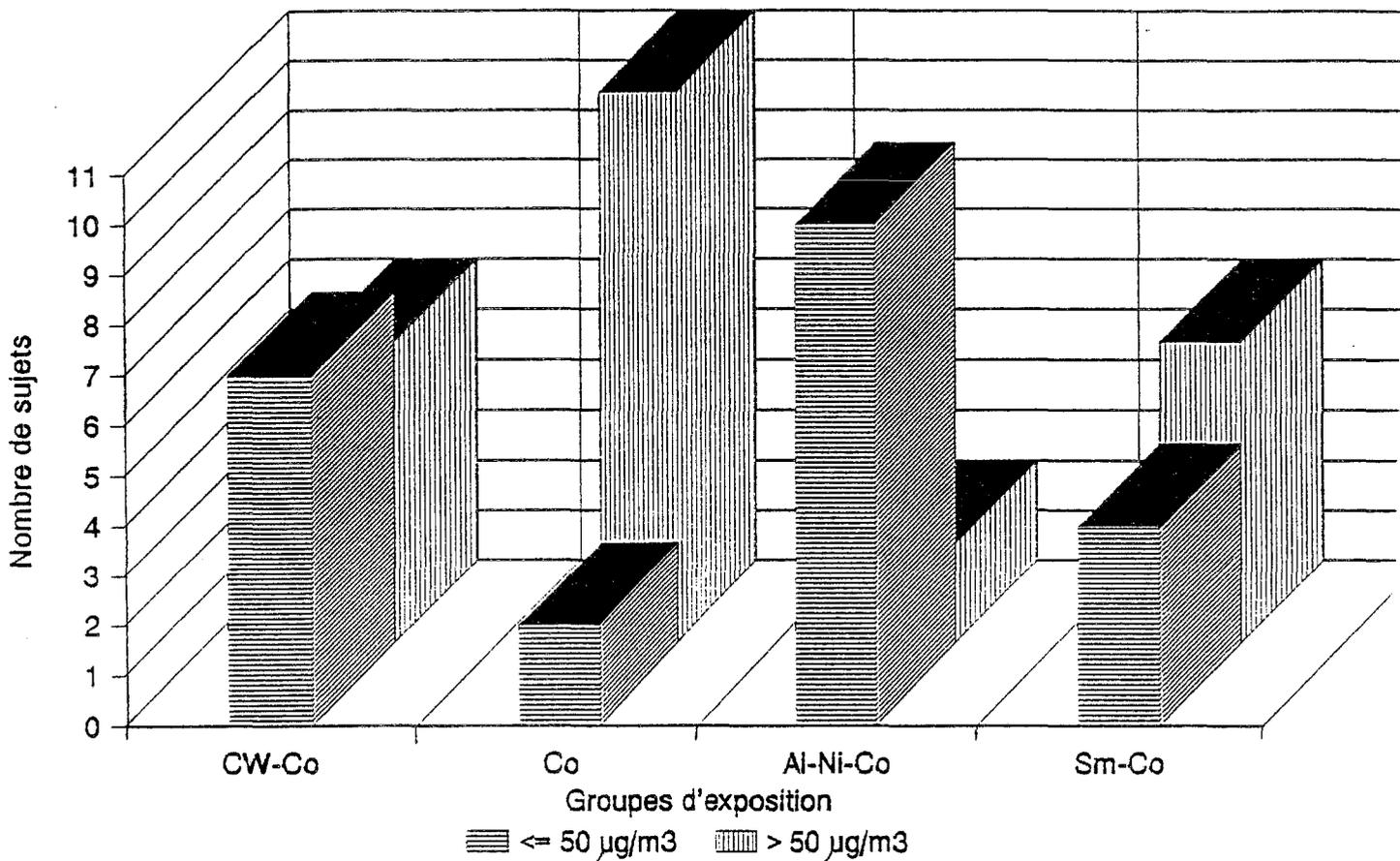
GRAPHIQUE 8

RESULTATS SUR LA SEMAINE DU COBALT
ATMOSPHERIQUE PAR GROUPE D'EXPOSITION
(BOX-PLOTS DE TUCKEY : ATSEM)



GRAPHIQUE 9

CONCENTRATION DE COBALT ATMOSPHERIQUE
PAR GROUPE D'EXPOSITION
(2 classes / VME ACGIH de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)



Remarque : Ce mode de représentation binaire, s'il est expressif, doit être tempéré. En effet, les notions d'hygiène sur le lieu de travail jouent un rôle non négligeable sur le niveau de concentration de cobalt atmosphérique. Par exemple, un salarié qui dépoussière son bleu à la "soufflette" en fin de poste remet les particules de cobalt en suspension dans l'atmosphère pour une durée de 24 heures...

- Mesures effectuées après 48 heures hors exposition : M0

M4-M0 : différence d'élimination entre fin de semaine d'exposition et après 48 heures hors exposition

1.1. Résultats des cobalturies tous groupes confondus

TABLEAU 7

	25° percentile	50° percentile	75° percentile	Min	Max
M1	11.55	23.12	85.91	0.93	539.68
M2	30.81	96.14	462.90	2.14	7276.62
M2-M1	12.56	61.71	322.59	-45.43	7059.09
M3	10.49	32.95	118.55	0.00	942.99
M4	30.71	109.92	321.27	0.50	2409.30
M4-M3	-0.84	39.08	153.10	-434.15	1831.07
M0	8.74	21.76	89.80	0.50	331.33
M4-M0	17.76	79.76	256.79	-31.04	2198.02

1.2. Résultats par groupe d'exposition

TABLEAU 8 : Groupe 1

Coblturies de 13 sujets exposés au carbure de tungstène-cobalt

	25° percentile	50° percentile	75° percentile	Min	Max
M1	10.36	15.91	47.51	2.57	239.86
M2	34.69	57.71	113.56	7.46	996.63
M2-M1	22.11	44.86	82.13	4.89	756.77
M3	11.66	22.75	48.14	6.76	379.86
M4	38.81	77.26	183.78	18.36	1665.13
M4-M3	27.76	56.07	155.53	10.95	1285.27
M0	7.44	13.37	21.47	4.10	48.99
M4-M0	29.53	63.19	164.29	14.26	1648.47

TABLEAU 9 : Groupe 2

Cobalturies de 13 sujets exposés au cobalt pur, aux oxydes et à l'hydroxyde de cobalt

	25° percentile	50° percentile	75° percentile	Min	Max
M1	41.38	93.84	166.74	10.48	539.68
M2	137.88	468.63	756.27	17.75	7276.62
M2-M1	74.87	324.97	556.49	-45.43	7059.09
M3	67.24	221.35	499.38	24.09	942.99
M4	199.76	325.26	711.02	46.44	2409.30
M4-M3	-55.67	73.99	302.66	-434.15	1831.07
M0	56.33	103.79	186.77	21.76	331.33
M4-M0	81.43	266.93	517.07	-7.89	2198.02

TABLEAU 10 : Groupe 3

Cobalturies de 12 sujets exposés à l'alliage aluminium-nickel-cobalt

	25° percentile	50° percentile	75° percentile	Min	Max
M1	2.12	10.85	14.11	0.93	32.87
M2	3.68	25.08	103.76	2.14	567.03
M2-M1	1.31	17.71	88.67	-11.29	554.86
M3	1.34	7.69	31.43	0.50	459.37
M4	0.60	12.67	81.95	0.50	279.09
M4-M3	-10.86	-0.09	17.24	-275.03	267.56
M0	-0.50	5.75	17.48	0.50	31.54
M4-M0	0.00	9.74	67.58	-452	3043

TABLEAU 11 : Groupe 4

Cobalturies de 10 sujets exposés à l'alliage samarium-cobalt

	25° percentile	50° percentile	75° percentile	Min	Max
M1	20.76	39.55	120.47	15.18	160.62
M2	58.45	100.85	613.71	16.21	1278.37
M2-M1	9.36	76.66	456.66	-20.57	1166.53
M3	12.59	49.07	96.59	0.00	148.85
M4	62.62	121.83	290.30	10.28	430.72
M4-M3	9.28	72.20	209.41	-15.57	297.76
M0	16.08	47.64	121.88	4.19	160.62
M4-M0	38.40	90.73	203.03	6.09	283.33

1.3. Résultats individuels

Les résultats individuels des cobalturies et des dosages de créatinine urinaire figurent dans l'**annexe 3**.

2. COMMENTAIRES DES RESULTATS DES DOSAGES DE COBALT URINAIRE

2.1. Interprétation des résultats tous groupes confondus (cf graphique 10, page 51)

La concentration médiane de cobalt urinaire augmente entre le début (M1 ou M3) et la fin (M2 ou M4) du poste de travail, rendant compte de l'**exposition journalière**.

Il arrive cependant que la courbe d'excrétion journalière du cobalt urinaire s'inverse (M2 - M1 ou M4 - M3 < 0) ; on observe alors paradoxalement les cobalturies les plus élevées en début de poste de travail (**cf graphique 11, page 52**).

Ce profil de courbe pourrait correspondre à l'élimination prépondérante d'une forte dose de cobalt absorbée la veille, par rapport à une dose moindre absorbée le jour même. L'absence de mesure du cobalt atmosphérique la veille des prélèvements urinaires ne nous permet pas de vérifier cette hypothèse.

La concentration de cobalt urinaire de début de poste en fin de semaine d'exposition (M3) est plus élevée que celle en début de semaine (M1), témoignant d'un **effet cumulatif des expositions des jours précédents**.

La cobalturie après 48 heures de non exposition (M0) permet d'apprécier le **niveau d'exposition basal**.

Lorsqu'on la retranche de la cobalturie de fin de poste en fin de semaine d'exposition (M4), la différence permet d'apprécier l'**exposition cumulée pendant la semaine qui vient de s'écouler**.

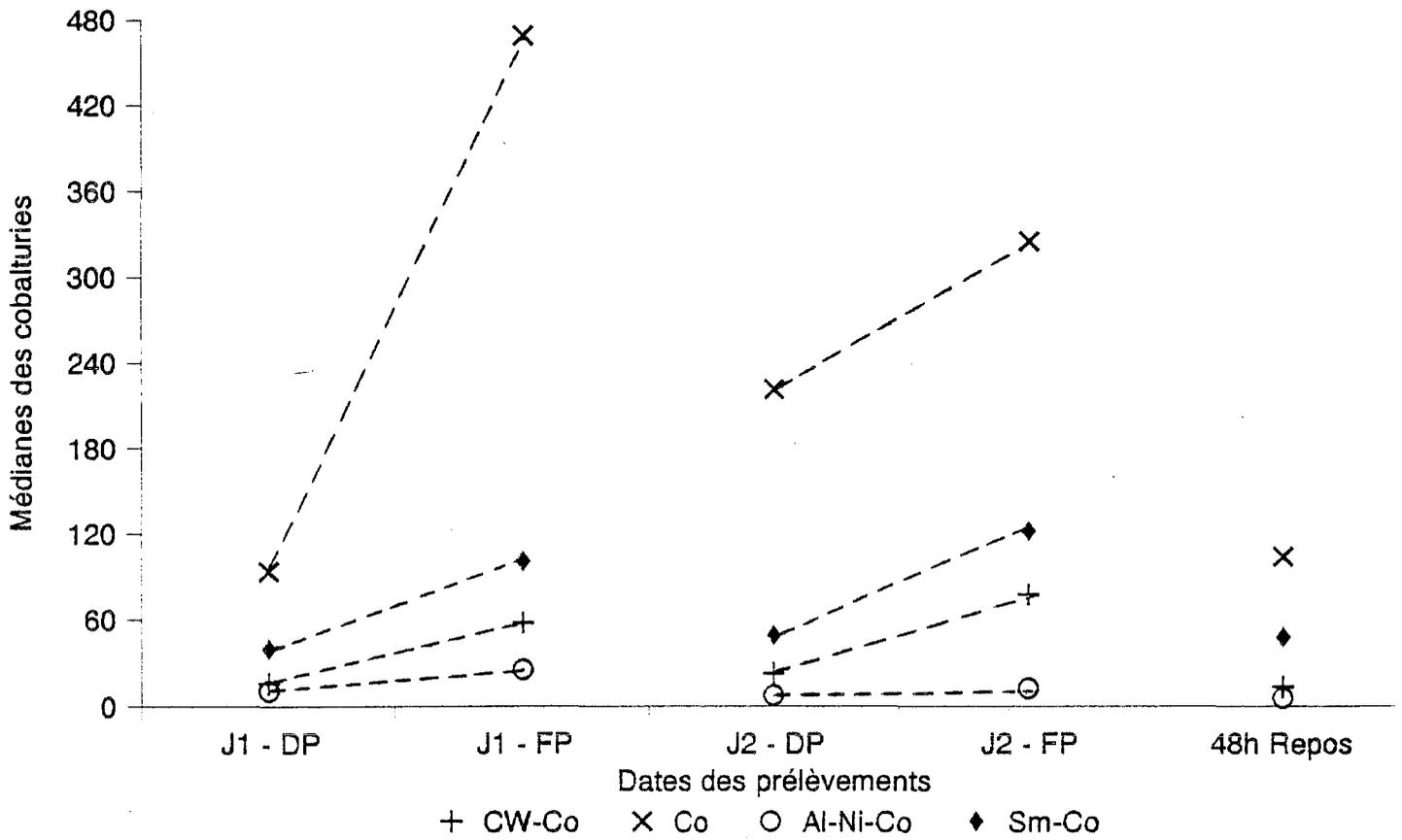
2.2. Interprétation des résultats par groupe d'exposition

L'analyse des résultats tous groupes confondus s'applique à chaque groupe en particulier. L'hétérogénéité inter-groupes des niveaux d'excrétion urinaire de cobalt est vérifiée par un test de Kruskal et Wallis ($p=0.0054$ à $p=0.0000$).

Cette hétérogénéité inter-groupes d'exposition doit être prise en compte comme cofacteur potentiel dans la suite de l'analyse. On sait en effet (2) que la cinétique d'élimination urinaire du cobalt est influencée par le taux de cobalt à éliminer.

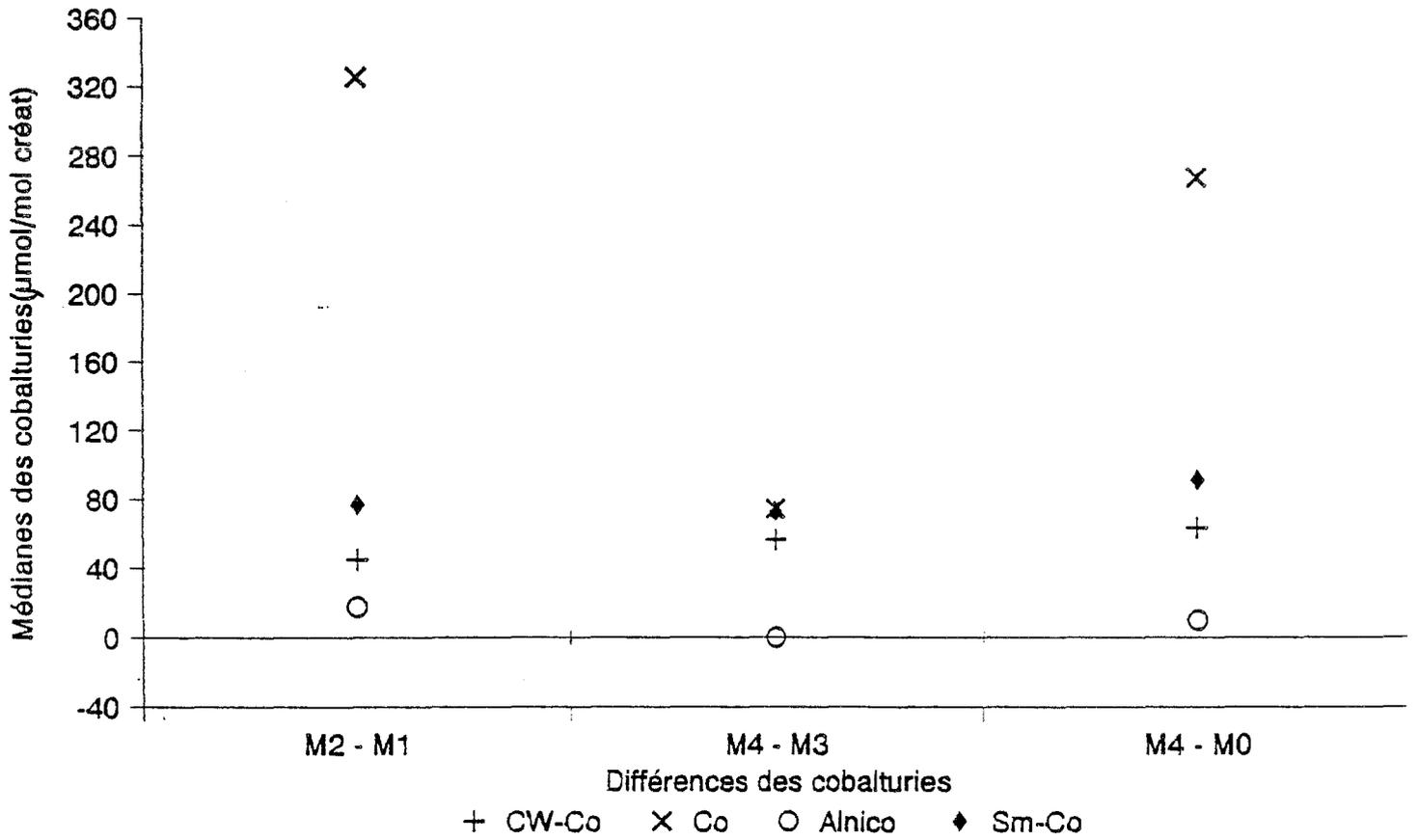
GRAPHIQUE 10

RESULTATS DES DOSAGES DE COBALT URINAIRE
PAR GROUPE D'EXPOSITION
(MEDIANES)



GRAPHIQUE 11

EFFET JOUR ET EFFET SEMAINE PAR GROUPE
D'EXPOSITION
Médianes des différences de cobalturies



PRELEVEMENTS DE POUSSIÈRES
EFFECTUES DU 1er FEVRIER 1991 au 12 FEVRIER 1991 (Concentration en Cobalt en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'air)
GRUPE 2 : EXPOSITION AU COBALT (ou sels de CO)

DATES	IDENTIFICATION DES SALARIES PAR NUMEROTATION												
	19	15	20	16	25	27	26	22	18	23	14	24	17
01/02/91	1119(Ro) 745(Ro)	119(Ca) 121(Ca)											
03/02/91			82(Ro) 205(Ro)	13(Ca) 79(Ca)									
04/02/91					19023(Gr) 8542(Gr)		431(Cd) 74(Cd)						
05/02/91	72(Ro) 147(Ro)	79(Ca) 83(Ca)							402(Ca) 332(Ca)				
06/02/91										2081(Ro) 3417(Ro)	57(Ca) 46(Ca)		
07/02/91			89(Ro) 119(Ro)	167(Ca) 278(Ca)									
08/02/91					1544(Gr) 4132(Gr)	476(Cd) 268(Cd)	403(Cd) 318(Cd)					253(Ro) 463(Ro)	68(Ca) 59(Ca)
09/02/91								58(Ro) 128(Ro)	48(Ca) 434(Ca)				
11/02/91										440(Ro) 680(Ro)	50(Ca) 80(Ca)		
12/02/91												900(Ro) 846(Ro)	36(Ca) 87(Ca)

Ro = Secteur réduction oxyde de cobalt
 Ca = Secteur calcination hydroxyde de cobalt
 Gr = Travail sur granulateur
 Cd = Secteur conditionnement

Les taux de cobalt urinaire mesurés dans le groupe 2 sont en moyenne 20 fois supérieurs aux taux les plus faibles mesurés dans le groupe 3.

V - SUJETS TEMOINS (cf annexe 4)

Ces 9 sujets de sexe masculin sont d'âge moyen : 35,9 ans \pm 9,8 ans

(minimum : 26 ans, maximum : 55 ans)

Seul le sujet de 55 ans est fumeur (30 cigarettes par jour).

Toutes les cobalturies des sujets témoins sont inférieures à 1 $\mu\text{g/litre}$.

B. ANALYSE DES ASSOCIATIONS

I - PREAMBULE

Un des sujets participant à l'étude constitue un cas particulier qui doit être traité à part. Il s'agit du sujet n° 25, membre du groupe 2.

Ce salarié était affecté durant l'étude à un poste "expérimental" de granulation des poudres, modifié peu avant notre intervention, et automatisé quelques mois plus tard.

Son travail consistait en partie à transvaser manuellement des poudres à l'aide d'un récipient.

Ce poste à caractère provisoire était dépourvu de captage pour deux sources d'émission de poussières sur trois :

- chargement manuel du granulateur au moyen d'un récipient (sans captage)
- chute du produit sortant du granulateur dans un récipient de réception (captage satisfaisant au fumigène)
- vidage manuel du récipient de réception dans des fûts de 6 litres (sans aspiration)
- changement de grille du granulateur plusieurs fois au cours des 8 heures de poste.

Le salarié portait un masque antipoussières en papier et des gants.

Les concentrations de cobalt atmosphérique mesurées à ce poste de granulation atteignent des taux jusqu'à 38 fois supérieurs aux taux médians mesurés dans le groupe 2, et jusqu'à plus de 145 fois supérieurs aux taux médians dosés tous groupes confondus.

Dans la suite de l'analyse, pour les motifs évoqués ci-dessus, la relation entre les concentrations de cobalt atmosphérique et urinaire sera étudiée sans ce sujet.

II - ETUDE DE CORRELATION ENTRE LES CONCENTRATIONS DE COBALT ATMOSPHERIQUE ET URINAIRE

Remarque :

Nous avons vu (paragraphe 2.1, page 44) qu'une transformation logarithmique était nécessaire pour normaliser les distributions des valeurs de cobalt atmosphérique.

Les valeurs de cobalt urinaire se répartissent aussi de façon dissymétrique avec étalement vers la droite. Nous utilisons donc, là encore, le logarithme népérien pour normaliser les distributions, en procédant à un changement d'origine ($x' = \ln(x+a)$) pour éviter les valeurs négatives (85, 95).

Ces précautions prises, nous étudions la relation entre les concentrations de cobalt atmosphérique et urinaire (cf tableau 12, ci-dessous).

Tableau 12

Etude de corrélation entre les concentrations de cobalt atmosphérique et urinaire :
coefficient de corrélation (r), et son degré de significativité (p)

	AT1	AT2	ATSEM
M2	0.67 **	-----	-----
M4	-----	0.60 **	0.74 **
M2-M1	0.61 **	-----	-----
M4-M3	-----	0.41 *	0.38 *
M0	-----	0.60 **	0.64 **
M4-M0	-----	0.57 **	0.70 **

** p<0.001 * p<0.01

1. PRELEVEMENTS DE DEBUT DE SEMAINE D'EXPOSITION

Les cobalturies de fin de poste (M2) sont corrélées de façon très significative ($p < 0.001$) aux concentrations atmosphériques de cobalt mesurées durant les 8 heures de ce même poste (AT1) (cf graphique 12, page suivante).

La différence entre les concentrations de cobalt urinaire de fin de poste et de début de poste (M2-M1) est étroitement corrélée à l'exposition de la journée ($p < 0.001$) (cf graphique 13, page suivante).

2. PRELEVEMENTS DE FIN DE SEMAINE D'EXPOSITION

Les cobalturies de fin de poste (M4) sont corrélées ($p < 0.001$) aux concentrations atmosphériques de cobalt mesurées sur les 8 heures de ce même poste (AT2) (cf graphique 14, page 57). Elles reflètent aussi fidèlement l'exposition moyenne de la semaine (ATSEM) ($p < 0.001$) (cf graphique 15, page 57).

Ceci se vérifie aussi pour la différence entre les cobalturies de fin de poste et de début de poste (M3-M4) ($p < 0.01$) (cf graphiques 16 et 17, page 57).

3. PRELEVEMENTS APRES 48 HEURES DE NON EXPOSITION

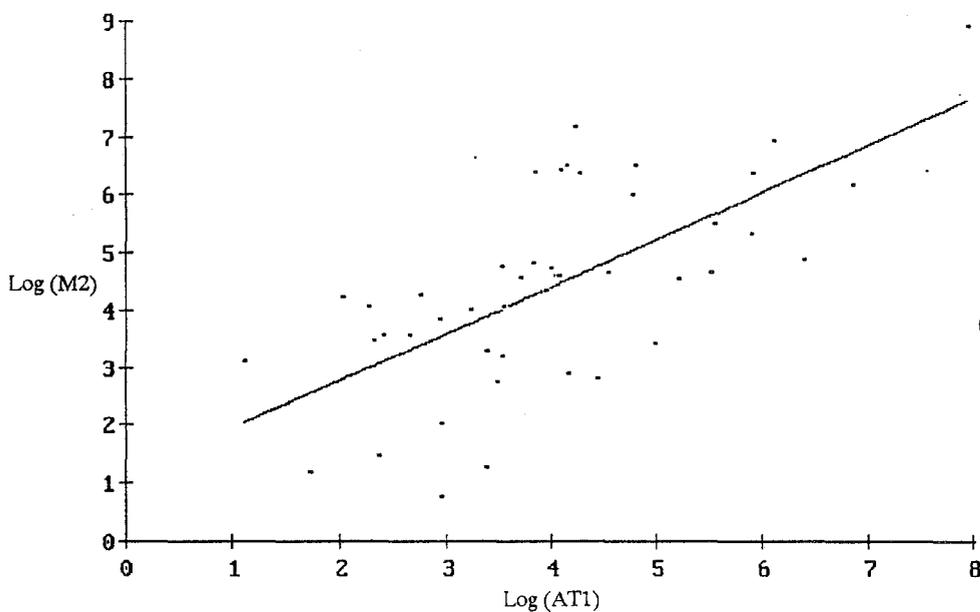
Les cobalturies dosées après 48 heures de non exposition (M0) sont étroitement corrélées ($p < 0.001$) à la fois à l'exposition atmosphérique du poste de fin de semaine (AT2) et à l'exposition moyenne de la semaine (ATSEM) (cf graphiques 18 et 19, page 58).

La différence (M4-M0) entre la cobalturie de fin de poste en fin de semaine d'exposition et la cobalturie après 48 heures de non exposition apparaît corrélée de façon très significative ($p < 0.001$) à la fois aux concentrations de cobalt atmosphérique mesurées sur le poste de fin de semaine (AT2) et à l'exposition atmosphérique moyenne de la semaine (ATSEM) (cf graphiques 20 et 21, page 58).

ETUDE DE CORRELATION ENTRE LES CONCENTRATIONS DE COBALT
ATMOSPHERIQUE ET URINAIRE

PRELEVEMENTS DE DEBUT DE SEMAINE D'EXPOSITION

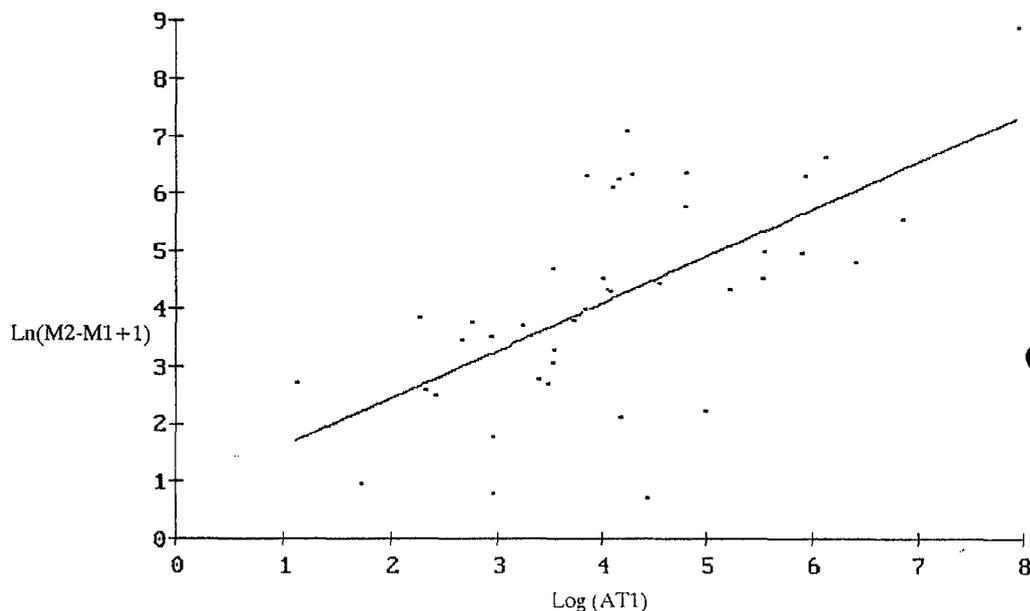
Corrélation entre cobalturies de fin de poste (M2)
et exposition atmosphérique durant ce même poste (AT1)



GRAPHIQUE 12

$n=45$ $r=0.6676$ $p<0.001$
 $y=5.52+0.23x$ $r^2=0.40$

Corrélation entre différences des cobalturies de fin de poste - début de poste (M2 - M1)
et exposition atmosphérique sur ce même poste (AT1)



GRAPHIQUE 13

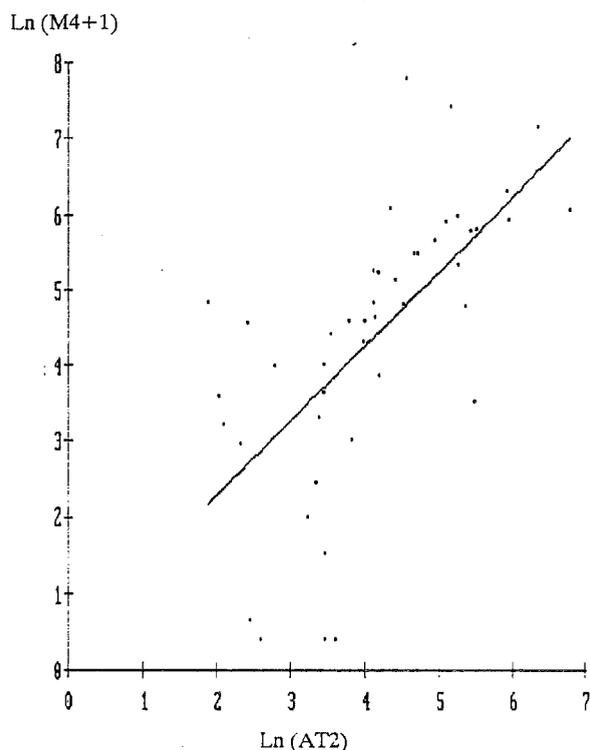
$n=45$ $r=0.6074$ $p<0.001$
 $y=5.51+0.22x$ $r^2=0.37$

ETUDE DE CORRELATION ENTRE LES CONCENTRATIONS DE COBALT
ATMOSPHERIQUE ET URINAIRE

PRELEVEMENTS DE FIN DE SEMAINE D'EXPOSITION

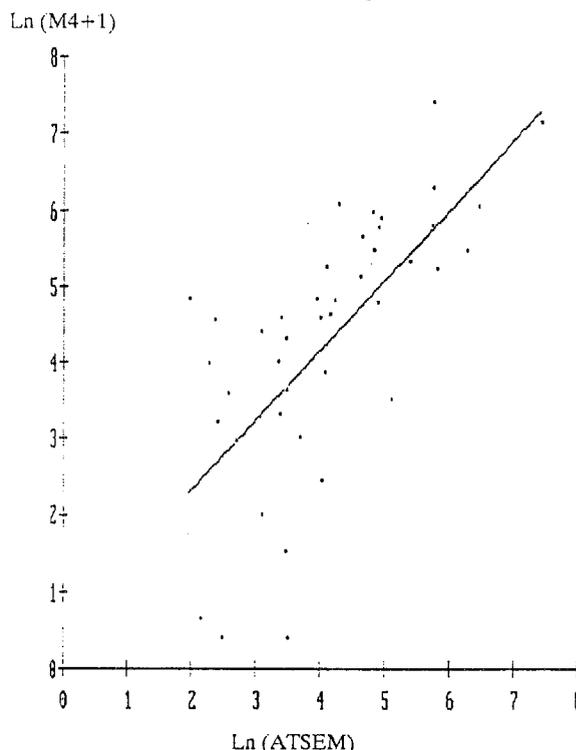
Cobalturies de fin de poste (M4)

GRAPHIQUE 14



corrélées à l'exposition de la journée
n=45 r=0.5958 p<0.001
y=5.59+0.20x r²=0.36

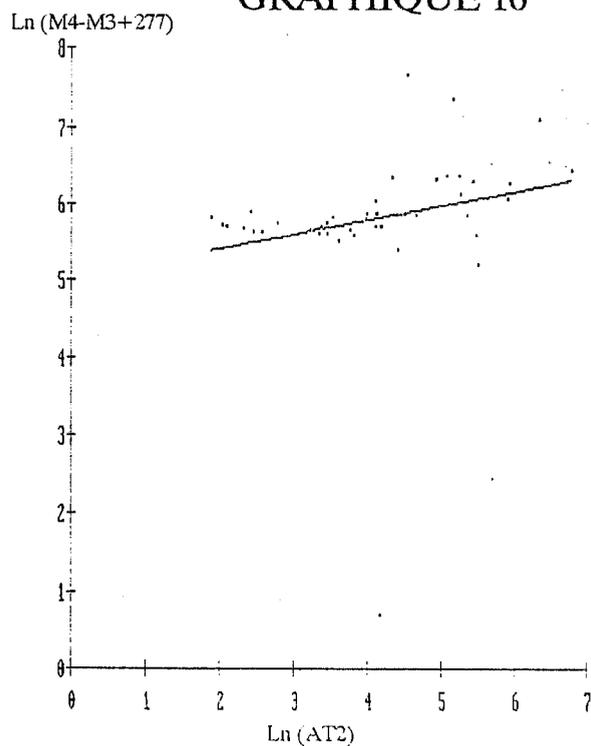
GRAPHIQUE 15



corrélées à l'exposition de la semaine
n=43 r=0.7319 p<0.001
y=5.58+0.20x r²=0.54

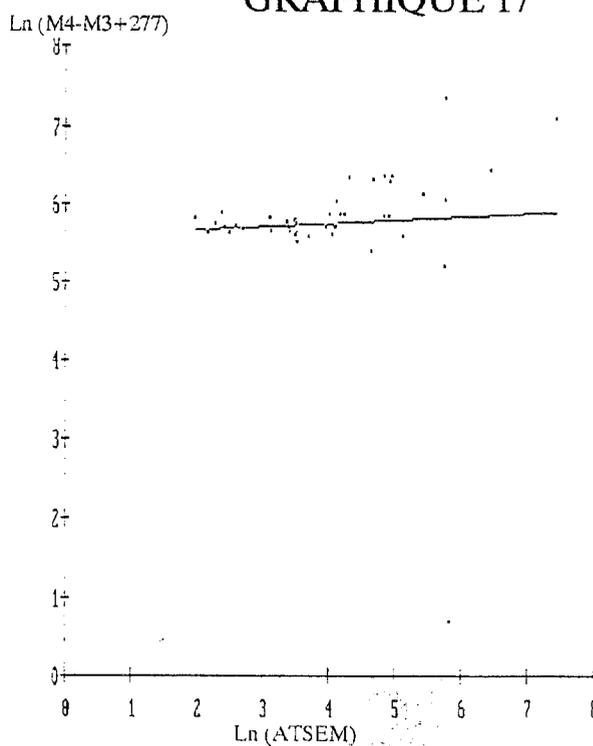
Différences entre les cobalturies de fin et de début de poste (M4 - M3)

GRAPHIQUE 16



corrélées à l'exposition de la journée
n=44 r=0.41 p<0.01
y=5.69+0.14x r²=0.17

GRAPHIQUE 17

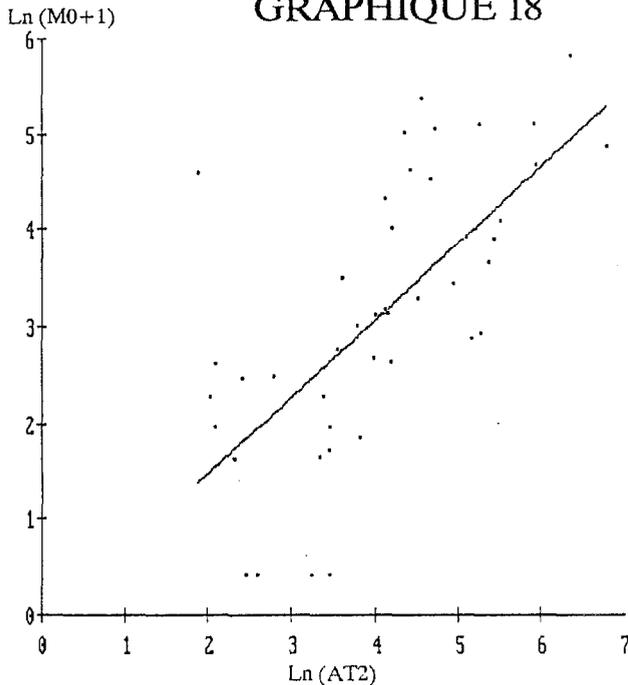


corrélées à l'exposition de la semaine
n=42 r=0.38 p<0.01
y=5.80+0.11x r²=0.15

ETUDE DE CORRELATION ENTRE LES CONCENTRATIONS DE COBALT
ATMOSPHERIQUE ET URINAIRE

Cobalturies après 48 heures de non-exposition (M0)

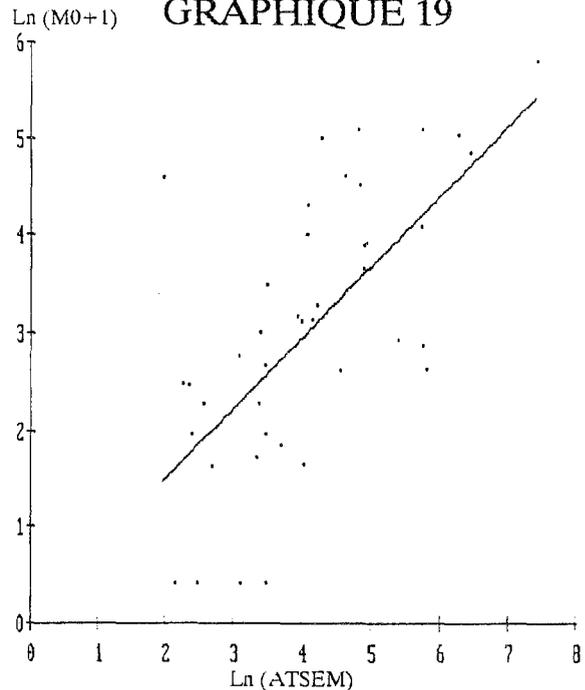
GRAPHIQUE 18



corrélées aux concentrations de cobalt
atmosphérique de fin de semaine

$n=45$ $r=0.6007$ $p<0.001$
 $y=5.93+0.06x$ $r^2=0.36$

GRAPHIQUE 19

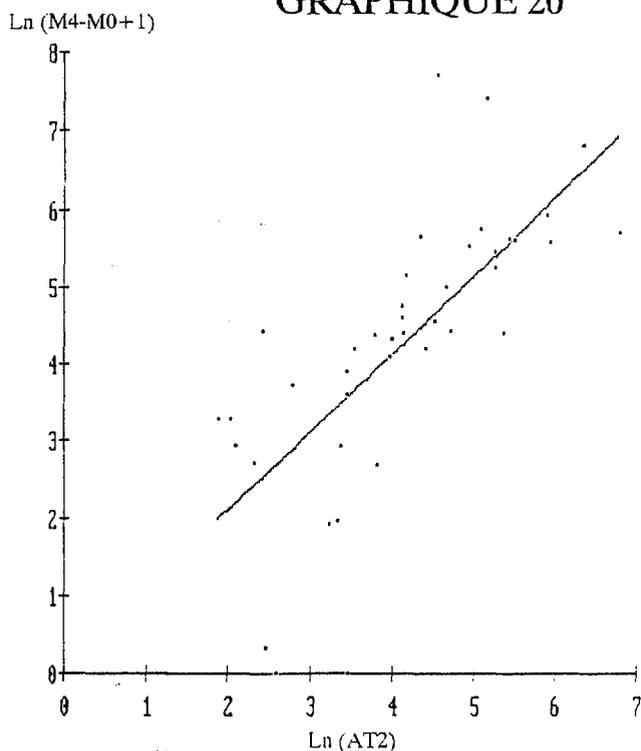


corrélées aux concentrations moyennes de
cobalt atmosphérique sur la semaine

$n=43$ $r=0.6411$ $p<0.001$
 $y=5.93+0.06x$ $r^2=0.41$

Différences entre les cobalturies M4 - M0

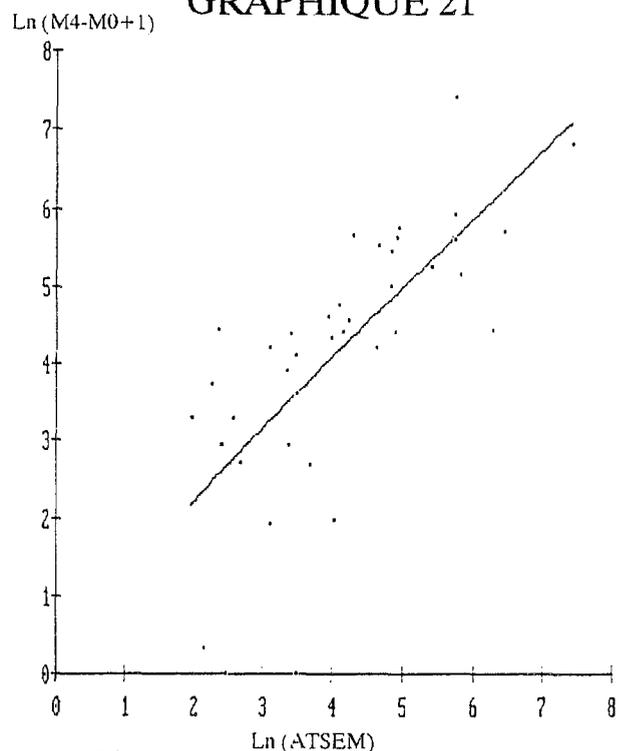
GRAPHIQUE 20



corrélées aux concentrations de cobalt
atmosphérique de fin de semaine

$n=44$ $r=0.5698$ $p<0.001$
 $y=5.61+0.18x$ $r^2=0.32$

GRAPHIQUE 21



corrélées aux concentrations moyennes de
cobalt atmosphérique sur la semaine

$n=42$ $r=0.7016$ $p<0.001$
 $y=5.63+0.17x$ $r^2=0.49$

III - ANALYSE MULTIVARIEE

1. REGRESSION LINEAIRE MULTIPLE (cf tableau 13 ci-dessous)

Nous analysons maintenant la relation entre les dosages de cobalt atmosphérique et urinaire par régression linéaire multiple en nous intéressant tout particulièrement à l'influence du type de composé de cobalt, de la consommation de boissons et du tabagisme.

TABLEAU 13 : Variables explicatives entrées dans le modèle de régression linéaire multiple

Variables dépendantes	Variables explicatives	R ²	F
M2	AT1	0.87	179.48
M2-M1	AT1	0.86	159.28
M4	ATSEM	0.45	21.54
M4-M3	ATSEM	0.24	8.03
M0	N°1: ATSEM	0.80	104.55
	N°2: Co % *	0.92	37.80
M4-M0	ATSEM	0.30	11.31

* : Pourcentage de cobalt du (ou des) composé(s) travaillé(s) durant la semaine de l'étude

2. ANALYSE DE VARIANCE ET COVARIANCE (cf tableau 14, page suivante)

Les variables explicatives entrées dans le modèle sont ensuite testées par analyse de variance et covariance en fonction du type de composé de cobalt.

TABLEAU 14

ANALYSE DE VARIANCE ET COVARIANCE EN FONCTION DU TYPE DE COMPOSE DE COBALT

Dosages urinaires	Types de composés de cobalt	Covariables			
		Co %*	AT1	AT2	ATSEM
M2	0.3026	----	0.0000	----	----
M2-M1	0.3585	----	0.0000	----	----
M4	0.3461	----	----	0.2911	----
	0.4068	----	----	----	0.0000
M4-M3	0.7227	----	----	0.1764	----
M0	0.1766	0.0007	----	0.2155	----
	0.4692	0.0244	----	----	0.0000
M4-M0	0.3530	----	----	---	0.0002
	0.5230	----	----	0.3927	----

* : Pourcentage de cobalt du (ou des) composé(s) travaillé(s)
durant la semaine de l'étude

Les résultats sont représentés par leur degré de significativité (p)

3. RESULTATS

Nous ne constatons pas d'influence du type de composé sur l'élimination des cobalturies, quel que soit le dosage urinaire considéré.

Les dosages urinaires de fin de poste et la différence fin de poste - début de poste du **début de semaine d'exposition** sont très étroitement liés aux dosages atmosphériques mesurés sur la journée de travail ($p = 0.0000$).

Les dosages urinaires de fin de poste et la différence fin de poste - début de poste de **fin de semaine d'exposition** ne sont pas liés aux dosages atmosphériques mesurés sur la journée. En revanche, ils sont étroitement liés à l'exposition atmosphérique moyenne sur la semaine ($p = 0.0000$).

Les dosages urinaires **après 48 heures de non exposition** sont très représentatifs de l'exposition moyenne de la semaine précédente ($p = 0.0000$). Ils sont également liés au pourcentage moyen de cobalt du composé travaillé la semaine précédente ($p = 0.0244$) et surtout au pourcentage de cobalt travaillé en fin de semaine exposée ($p = 0.0007$).

Le taux de cobalt cumulé sur la semaine, représenté par la différence entre la cobalturie de fin de semaine d'exposition et la cobalturie après 48 heures de repos, est très représentatif de l'exposition moyenne durant la semaine précédente ($p = 0.0002$), et n'apparaît pas précisément lié aux taux de cobalt atmosphérique mesurés en fin de semaine d'exposition. ($p = 0.3927$).

Le tabagisme, de même que la consommation de boissons alcoolisées, n'influent pas sur l'élimination urinaire de cobalt dans notre population.

CHAPITRE V

DISCUSSION

Nos résultats confirment la valeur des cobalturies en tant qu'indice biologique d'exposition. Nous ne constatons pas d'influence de la composition du métal ni des habitudes alcool-tabagiques du sujet sur l'élimination urinaire du cobalt.

I - CRITIQUE DE LA METHODOLOGIE

Le fil conducteur de notre étude réside en la comparaison de quatre groupes de sujets professionnellement exposés à quatre composés différents de cobalt.

Or le groupe 2 comprend à lui seul toutes les étapes de fabrication de la poudre de cobalt. Ceci sous-entend l'exposition simultanée ou successive à divers états du cobalt au fur et à mesure de sa mise en oeuvre :

- Au poste de calcination, 5 sujets sont exposés à la fois à de l'hydroxyde cobalteux $\text{Co}(\text{OH})_2$ en amont du four (exposition prépondérante) et aux trois oxydes de cobalt en proportions variables selon la température (oxyde cobalteux CoO , cobalteux-cobaltique Co_3O_4 et cobaltique Co_2O_3) au sortir du four.
- Ce mélange d'oxydes de cobalt subit après broyage le processus de réduction en cobalt pur (exposition prépondérante). Cinq sujets sont concernés.
- Après un second broyage suivi d'un tamisage, la poudre de cobalt est soit directement conditionnée en fûts (2 sujets) soit orientée vers le poste de granulation (1 sujet).

Au cours de ce processus de fabrication, deux types d'exposition dominant :

- L'hydroxyde cobalteux en amont :
Très peu soluble dans l'eau, soluble dans les acides minéraux et la plupart des acides organiques (22, 56, 63).
- Et la poudre de cobalt pur en fin de chaîne : (14)
 - * Insoluble dans l'eau
 - * Soluble dans :
 - . le liquide physiologique : 0.03 mg/100 ml (37°C)
 - . le plasma : 15.25 mg/100 ml (37°C)
 - . le sérum : 20 mg/100 ml (37°C)

La littérature n'offre encore aucune étude comparative sur le métabolisme de ces composés.

Après deux injections intra-trachéales de poussières de cobalt chez des cobayes, SCHEPERS (78) note que les survivants semblent développer un état de "tolérance pulmonaire" à l'égard des particules. Pour expliquer ce phénomène, il évoque une possible transformation du cobalt en oxyde cobaltique au contact des liquides biologiques.

Comme nous l'avons vu au chapitre I (Rappels sur le métabolisme du cobalt), la clearance pulmonaire de l'oxyde cobalteux-cobaltique étudiée par BARNES (9) chez le chien est plus lente que celle de l'oxyde cobalteux.

Les données sur le devenir des composés du cobalt inhalés restent imprécises et incomplètes, notamment au sujet de l'hydroxyde de cobalt.

Dans notre entreprise 2, nous pouvons plaider en faveur d'une exposition mixte pour l'ensemble des sujets :

- L'absence de sectorisation étanche entre les diverses étapes du processus industriel
- La grande polyvalence technique (donc mobilité possible selon les périodes et les besoins) qui caractérise les salariés.

Cette étude recherche essentiellement si l'alliage à un autre métal modifie l'élimination du cobalt. **Dans ce contexte, il nous paraît licite de considérer l'exposition du groupe 2 comme un tout relativement homogène intitulé "cobalt non combiné".**

II - MESURES DE COBALT ATMOSPHERIQUE

Dans l'ensemble, nous observons de hauts niveaux de concentration de cobalt atmosphérique (médiane ATSEM = $58.25 \mu\text{g}/\text{m}^3$) avec, pour plus de la moitié des sujets, des valeurs d'exposition qui dépassent le seuil des $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$. La dispersion des résultats est importante, le niveau maximal atteignant jusqu'à 57 fois cette valeur seuil.

L'hétérogénéité entre groupes est notable; nous avons pris soin de la prendre en compte dans l'analyse des données.

Ces résultats pris dans leur globalité sont comparables à d'autres rapportés dans l'industrie des métaux durs pour des postes dépourvus de captage des poussières à la source (47, 54, 55), mais de niveau inférieur à celui de certaines études menées dans

l'industrie de la porcelaine au Danemark (72) ou chez les polisseurs de diamant en Belgique (31).

A la suite de ce travail, des mesures de prévention technique ont été élaborées dans l'entreprise 2 avec le concours des ingénieurs de la CRAM, afin de diminuer les niveaux d'exposition litigieux. Dans la même optique, une étude de capotage est en cours aux postes d'usinage dans le groupe 4.

III - MESURES DU COBALT URINAIRE

Les cobalturies de nos 9 témoins sont inférieures à 1 $\mu\text{g/litre}$, seuil de sensibilité de la méthode d'analyse. Ces résultats s'inscrivent dans la fourchette des valeurs obtenues par la même technique (spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme) par d'autres auteurs : 0.4 à 2 $\mu\text{g/litre}$ (cf Chapitre I) (18, 36, 38, 48, 72, 76, 80, 87).

Chez les exposés, nous ne retrouvons ce niveau physiologique que chez quelques salariés du groupe 3 en poste à la fonderie des aimants Alnico, surtout pour les échantillons recueillis après 48 heures hors exposition.

Conformément aux autres auteurs (cf Chapitre II, § II), nous constatons une augmentation de l'élimination urinaire de cobalt en rapport avec le degré d'exposition atmosphérique ($p < 0.001$) :

- **Les cobalturies de fin de poste reflètent le niveau d'exposition de ce même poste ($r=0.67$ en début de semaine, $r=0.60$ en fin de semaine).**
 - STEBBINS et son équipe (87), à propos de 9 sujets exposés aux métaux frittés livrent des résultats similaires concernant les cobalturies dosées en fin de poste (chiffres non pondérés par la créatininurie) et l'exposition atmosphérique de ce même poste. Cependant, ils ne nous précisent pas le choix du jour de prélèvement.
 - NEMERY et collaborateurs (60) rapportent une corrélation d'au moins 85% : ils comparent la cobalturie de fin de poste d'un jour quelconque de la semaine (sauf le lundi) avec la teneur en cobalt atmosphérique mesurée un jeudi à partir de quatre prélèvements d'une heure chacun.

- L'équipe d'ICHIKAWA (38) recueille ses échantillons urinaires en fin de poste le mercredi ou le jeudi, mais ne précise pas le jour des prélèvements atmosphériques.

- **En fin de semaine, les dosages sont encore plus représentatifs de l'exposition moyenne calculée sur la semaine ($r=0.73$).**
Ces résultats vont dans le sens de ceux d'ALEXANDERSSON (4) et de SCANSETTI (76). Plus on s'avance dans la semaine d'exposition, plus les deux phases d'élimination urinaire, rapide et lente, du cobalt se chevauchent et tendent à représenter une exposition moyenne sur toute la période de travail.

- **Les cobalturies dosées après 48 heures hors exposition sont de bons témoins de l'exposition de la fin de semaine précédente ($r=0.60$) et de l'exposition moyenne calculée sur la semaine précédente ($r=0.64$).**
De même, ALEXANDERSSON et LIDUMS (5), pour 10 sujets, obtiennent un taux de corrélation de 81% entre les cobalturies après 48 heures hors exposition et la concentration atmosphérique moyenne en cobalt sur la semaine précédente .

De la confrontation de ces différents résultats ressort la nécessité d'exposer clairement une méthodologie qui doit être précise et basée sur un calendrier de prélèvement bien défini.

Notre stratégie de recueil, exposée au chapitre III, synthétise et complète les propositions de VAILLANT (90) et les nuances apportées par CATILINA (19). Nous pouvons ainsi étudier le profil d'élimination du cobalt en début et en fin de semaine d'exposition, de même que le retour à une valeur basale des cobalturies après 48 heures hors exposition. Notons au passage que les corrélations établies plus haut conservent leur sens lorsque l'on considère la différence des cobalturies en fin de poste moins début de poste ou fin de période exposée moins valeur après 48 heures de repos au lieu des mesures ponctuelles de fin de poste ou après 48 heures de repos.

IV - ETUDE DES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INTERVENIR SUR L'ELIMINATION URINAIRE DE COBALT

Cette approche est menée pour l'essentiel par l'analyse des données en mode multivarié, ce qui nous permet d'intégrer simultanément et avec pondération l'ensemble des paramètres influents potentiels.

1. INFLUENCE DE FACTEURS PERSONNELS

Notre population comprend 42 hommes et 6 femmes (3 dans le groupe 3 et 3 dans le groupe 4). Pour pouvoir considérer ces sujets dans leur ensemble, nous devons dans un premier temps nous assurer de l'homogénéité d'élimination du cobalt quel que soit le sexe. Nous utilisons le test de Mann-Whitney sur les 22 sujets des groupes 3 et 4 réunis. La tendance qui se dégage de nos résultats va dans le sens d'une élimination plus importante chez les femmes, constatée en fin de poste et sur les différences des cobalturies ($p=0.004$ à $p=0.01$). Ceci pourrait correspondre à l'accélération de la phase d'élimination urinaire rapide chez les femmes. Cependant, l'exposition des femmes est plus importante que celle des hommes le second jour de prélèvement ($p=0.004$), ce qui nous empêche de vérifier cette hypothèse.

Dans ce contexte, et vu la faible proportion de sujets féminins dans notre population, nous avons considéré nos 48 sujets dans leur globalité pour la suite de l'analyse.

Il serait intéressant d'étudier cet "effet sexe" dans une population aux effectifs plus représentatifs. De telles recherches ont déjà été amorcées quant au retentissement pulmonaire de l'exposition (55, 60).

Le tabagisme n'influe pas sur l'élimination urinaire du cobalt dans notre population.

Ceci confirme les résultats de RAFFN (72). En revanche, ALEXANDERSSON (4) rapporte un taux de cobalt deux fois plus élevé dans les urines de témoins fumeurs par rapport aux non fumeurs (0.6 versus 0.3 $\mu\text{g/litre}$).

Rappelons que le tabac contient 0.5 mg de cobalt par kilogramme sec dont 0.5% sont entraînés dans la fumée (58).

Ces deux types de résultats ne sont pas incompatibles. Chez les sujets fumeurs exposés professionnellement, la teneur en cobalt atmosphérique est telle aux postes de travail que l'apport direct du tabagisme par inhalation, voire ingestion (contact entre la cigarette souillée et les lèvres) paraît dérisoire en comparaison. Nous rejoignons STEBBINS (87) dans ce mode de raisonnement. Ce même apport tabagique chez un témoin fumeur (indemne de toute exposition professionnelle aux poussières de cobalt) prend de toutes autres proportions, ce qui explique les résultats d'ALEXANDERSSON.

Dans notre population, nous ne constatons pas non plus d'influence de la consommation de boissons alcoolisées sur la cinétique des cobalturies.

2. INFLUENCE DE FACTEURS PROFESSIONNELS

ICHIKAWA et son équipe (38) réussissent à quantifier la diminution du taux de cobalt sanguin et urinaire (respectivement de 2/5 et 1/8) obtenue grâce au **port d'un masque** chez 25 sujets de l'industrie des métaux durs. Nous n'avons pu évaluer correctement cet effet dans notre étude étant donné le petit nombre de sujets concernés et surtout l'incertitude quant au port régulier du masque, l'utilité de celui-ci restant à l'entière appréciation du salarié.

De même que RAFFN dans son étude portant sur 46 décorateurs d'assiettes au colorant bleu cobalt (48), **nous ne trouvons pas d'interaction entre l'ancienneté d'exposition au cobalt et l'élimination des cobalturies.**

Nous ne constatons pas d'influence du type de composé sur la cinétique d'élimination urinaire du cobalt. Cependant, d'un point de vue statistique, notre étude peut manquer de puissance, ne nous permettant pas de conclure à l'absence de cet effet dans l'absolu.

Les travaux récents de LASFARGUES et collaborateurs (44') rapportés au chapitre I, §1, ouvrent à ce sujet de nouvelles perspectives. Ils comparent chez le rat la réponse pulmonaire aigüe suivant l'injection intra-trachéale de cobalt pur, de carbure de tungstène pur et d'un mélange de carbure de tungstène et de cobalt. Leur étude montre que la toxicité du mélange, proche de celle de la silice libre, est bien plus importante que celle de chaque composant administré isolément. D'autre part, quel que soit le degré

d'exposition, le taux de cobalt urinaire s'avère significativement plus élevé chez les animaux soumis au carbure de tungstène-cobalt que dans le groupe correspondant exposé au cobalt seul.

Ces observations confirment les résultats établis in vitro par LISON et LAUWERYS (50) suggérant une augmentation de la biodisponibilité du cobalt lorsqu'il est combiné au carbure de tungstène.

Reste à savoir si ces expériences menées à court terme reflètent aussi la toxicité à long terme des expositions. Si ceci se vérifie au cours d'études à venir, les niveaux tolérables d'exposition des sujets professionnellement concernés devront être réévalués selon que le cobalt se présente pur ou allié à un autre métal.

A l'heure actuelle, nous ne pouvons pas encore présager de tels résultats chez l'homme.

Si d'un point de vue théorique il peut paraître intéressant de poursuivre les recherches sur de plus grands effectifs exposés, l'apport pratique escompté ne peut qu'être faible au vu de nos résultats. D'autre part, la réalisation d'un tel complément d'étude exigerait un protocole d'intervention à l'échelon national, voire européen, avec la nécessité de prendre en compte la polyvalence des salariés (multi-expositions) ainsi que la variabilité de leurs horaires de travail et les problèmes de chronotoxicologie que cela entraîne.

En l'état actuel de nos connaissances, nous pensons qu'aucune modification ne doit être apportée aux modalités de recueil, d'analyse et d'interprétation des cobalturies selon la composition du métal, dans le cadre de la surveillance de routine des sujets professionnellement exposés.

CONCLUSIONS

Titre : MISE AU POINT D'INDICES BIOLOGIQUES D'EXPOSITION AU COBALT
SELON LA COMPOSITION DU METAL

CONCLUSIONS

Ce travail résulte d'une collaboration entre la Caisse Régionale d'Assurance Maladie (CRAM) de la Région Rhône-Alpes et l'Institut Universitaire de Médecine du Travail et d'Ergonomie (IUMTE) de Grenoble.

L'OBJECTIF DE CETTE ETUDE est de rechercher si quatre composés différents contenant du cobalt induisent une élimination urinaire de cobalt différente chez quatre groupes de sujets professionnellement exposés. Il s'agit de :

- poudre de cobalt pur, oxydes et hydroxyde de cobalt (13 sujets)
- carbure de tungstène-cobalt (14 sujets)
- alliage aluminium-nickel-cobalt (12 sujets)
- alliage samarium-cobalt (10 sujets)

MATERIEL ET METHODE :

Chaque sujet fait l'objet :

- d'un prélèvement atmosphérique individuel sur toute la durée du poste de travail, en début et en fin de semaine d'exposition
- d'un prélèvement urinaire effectué d'une part, en début et fin de poste, les jours des prélèvements atmosphériques et d'autre part, après 48 heures hors exposition
- d'un questionnaire, afin de préciser les circonstances exactes d'exposition et les habitudes de vie du sujet.

Les prélèvements et dosages de cobalt atmosphérique sont réalisés par la CRAM.

Les concentrations de cobalt atmosphérique et urinaire sont dosées par spectrométrie d'absorption atomique sans flamme.

RESULTATS OBSERVES DANS NOTRE POPULATION DE 48 SUJETS :

En accord avec la littérature, nous constatons l'existence d'une corrélation linéaire et positive entre les concentrations de cobalt atmosphérique et urinaire ($p < 0.001$) :

- Les cobalturies de fin de poste reflètent le niveau d'exposition de ce même poste ($r=0.67$ en début de semaine, $r=0.60$ en fin de semaine).
- En fin de semaine, les dosages sont encore plus représentatifs de l'exposition moyenne calculée sur la semaine ($r=0.73$).
- Les cobalturies dosées après 48 heures hors exposition sont de bons témoins de l'exposition de la fin de semaine précédente ($r=0.60$) et de l'exposition moyenne calculée sur la semaine précédente ($r=0.64$).

Ces résultats entérinent le dosage du cobalt urinaire en tant qu'indice biologique d'exposition.

Dans un deuxième temps, afin de dégager les paramètres susceptibles d'interférer avec les cobalturies, nous analysons les données en mode multivarié (régression linéaire multiple, puis analyse de variance et covariance) : la variable prédictive principale du taux de cobalt urinaire reste là encore le taux de cobalt atmosphérique et ce, quel que soit le terme de la semaine.

- . Nous ne constatons pas d'influence du type de composé sur la cinétique d'élimination urinaire du cobalt.
- . Le tabagisme, de même que la consommation de boissons alcoolisées, n'influent pas sur l'élimination urinaire du cobalt.

Ces deux dernières constatations, eu égard au possible défaut de puissance de notre étude, ne permettent pas une conclusion définitive d'un point de vue statistique.

Toutefois, s'il existe une influence du type de composé sur la cinétique d'élimination urinaire du cobalt, celle-ci ne peut alors qu'être faible au vu de ces résultats. Il en va de même pour les habitudes tabagiques ou la consommation de boissons alcoolisées. Aussi, lors des analyses de routine pratiquées pour la surveillance des salariés exposés, aucune différence technique dans le recueil et sa chronologie par rapport au poste n'est à proposer actuellement.

D'UN POINT DE VUE PRATIQUE, notre étude apporte des éléments de réponse aux questions soulevées par la Commission des Communautés Européennes : elle avaluise les modalités actuelles de recueil et d'analyse du cobalt urinaire en tant qu'indice biologique d'exposition, quelles que soient la composition du métal et les habitudes alcoolotabagiques du sujet.

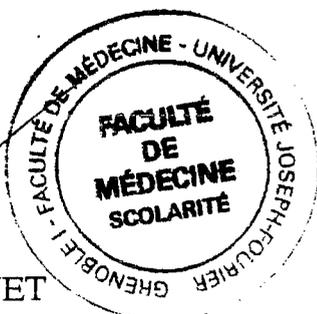
S'il peut paraître intéressant de poursuivre les recherches sur de plus grands effectifs exposés, l'apport escompté apparaît faible et d'autre part, il ne faut pas se cacher les difficultés de réalisation d'un tel complément d'étude dont le facteur limitant est la variabilité permanente des heures de travail des sujets exposés.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 6 avril 1992

Le Doyen

J. FOURNET



Le Président de Thèse

Professeur J.M. MALLION

BIBLIOGRAPHIE

1. ALESSIO L., BERLIN A., DELL'ORTO A., TOFFOLETTO F., GHEZZI I.

Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust values of urinary biological indicators.

Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1985, 55 : 99-106.

2. ALEXANDER C.S.

Cobalt-beer cardiomyopathy. A clinical and pathologic study of twenty-eight cases.

Am. J. Med., 1972, 53 : 395-417.

3. ALEXANDERSSON R.

Studies on effects of exposure to cobalt.

I. Study on the exposure in the hardmetal industry.

Arbete Och Hälsa, 1978, 20 : 1-25.

II. Symptoms and forced expirograms at different exposures in the tungsten-carbide industry.

Arbete Och Hälsa, 1979, 2 : 1-34.

III. Ventilatory capacity, distribution of inspired air and air-way closure during work and after a period without work.

Arbete Och Hälsa, 1979, 7 : 1-25.

VI. Exposure, uptake and lung function in swedish hardmetal industry.

Arbete Och Hälsa, 1979, 10 : 1-25.

4. ALEXANDERSSON R.

Blood and urinary concentrations as estimators of cobalt exposure.

Arch. Environ. Health, 1988, 43 : 299-303.

5. ALEXANDERSSON R., LIDUMS V.

IV. Cobalt concentrations in blood and urine as an exposure indicator.

Arbete Och Hälsa, 1979, 8 : 1-23.

6. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS

Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 1987-1988.

Cincinnati, ACGIH, 1987.

7. AONO H., ARAKI S.

Circadian rhythms in the urinary excretion of heavy metals and organic substances in metal workers in relation to renal excretory mechanism : profile analysis.

Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1988, 60 : 1-6.

8. BARBORIK M.

Excretion of cobalt and tungsten in workers in the production of hard metals.

I- The daily excretion of cobalt in urine. The influence of Ca Na₂ EDTA and penicillamine on its excretion.

Pracov Lék, 1972, 24 : 249-252.

9. BARNES J.E., KANAPILLY G.M., NEWTON G.J.

Cobalt-60 oxide aerosols : methods of production and short-term retention and distribution kinetics in the Beagle dogs.

Health Phys., 1976, 30 : 391-398.

10. BAUDOIN J., JOBARD P., MOLINE J., LAVANDIER M., ROULLIER A., HOMASSON J.P.

Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse. Responsabilité des métaux durs.

Nouv. Presse Med., 1975, 4 : 1353-1355.

11. BAUDOIN J., JOBARD P., MOLINE J., et al.

Les troubles pulmonaires observés chez les ouvriers de l'industrie des métaux durs.

Rev. Fr. Mal. Resp., 1975, 3 : 343-362.

12. BECH A.O., KIPLING M.D., HEATHER J.C.

Hard metal disease.

Br. J. Ind. Med., 1962, 19 : 239-252.

13. BERRY J.P., BERRUCHON J., FOURNIER M., TOUATY E., TEYSSIER L., PARIENTE R.

Fibrose pulmonaire liée au travail des métaux durs.

Arch. Mal. Prof., 1979, 40 : 997-1002.

14. BMDP statistical software manuel : to accompany the 1990 software release.

W.J. Dixon ed., 2volumes, Berkeley, USA, University of California Press, 1990.

15. BOITEAU H.L.

La surveillance du risque toxique en milieu professionnel.

II-Evaluation de l'imprégnation de l'organisme et mesures des effets liminaires.

Arch. Mal. Prof., 1984, 45 : 173-184.

16. BONENFANT J.L., MILLER G., ROY P.E.

Quebec beer-drinkers cardiomyopathy : pathological studies.

Canad. Med. Assoc. J., 1967, 97 : 910-916.

17. BOULANGER P., POLONOVSKI J., BISERTE G., DAUTREVAUX M.

Biochimie médicale.

1. Les constituants des organismes vivants.

Masson, Paris, 1979 : 7-8 et 319-321.

18. BOUMAN A.A., PLATENKAMP A.J., POSMA F.D.

Determination of cobalt in urine by flameless atomic absorption spectroscopy. Comparison of direct analysis using Zeeman background correction and indirect analysis using extraction in organic solution.

Ann. Clin. Biochem., 1986, 23 : 346-350.

19. CATILINA M.J.

Contribution à l'étude des cobalturies de salariés exposés à des concentrations atmosphériques proches des valeurs limites d'exposition et à la fixation d'index biologiques d'exposition.

Mémoire de DEA de Toxicologie industrielle, Lille, 1990, 105 p.

20. CAUJOLLE M.F.

Récent progrès dans l'étude de l'intoxication chronique par le cobalt.

Arch. Mal. Prof., 1973, 7 : 477.

21. COATES E.O., WATSON J.H.L.

Diffuse interstitial lung disease in tungsten carbide workers.

Ann. Intern. Med., 1971, 75 : 709-716.

22. CONSO F., BOTTA A.

Evaluation biométriologique du risque toxique.

Arch. Mal. Prof., 1989, 50 : 199-201.

23. DAVISON A.G., HASLAM P.L., CORRIN B., et al.

Interstitial lung disease and asthma in hard-metal workers : bronchoalveolar lavage, ultrastructural, and analytical findings and results of bronchial provocation tests.

Thorax, 1983, 38 : 119-128.

24. DEMEDTS M., GHEYSENS B., NAGELS J., et al.

Cobalt lung in diamond polishers.

Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 130 : 130-135.

25. DESOILLE H., BROUET G., ASSOULY M., LIOT F., BECHTEL P.

Fibrose pulmonaire diffuse chez un sujet exposé aux poussières de cobalt et de carbure de tungstène.

Arch. Mal. Prof., 1962, 23 : 570-578.

26. DOMINGO J.L.

Cobalt in the environment and its toxicological implications.

Rev. Environ. Contam. Toxicol., 1989, 108 : 105-132.

27. FERIOLI A., ROI R., ALESSIO L.

Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals. Cobalt.

In : ALESSIO L., BERLIN A., BONI M., ROI R.

Commission of the European Communities. Industrial health and safety.

Ed. Eur. 11153 EN, 1987 : 48-61.

28. FIRRIOLO J.M., KUTZMAN R.S.

Determination of cobalt in samples containing cobalt and tungsten carbide by electrothermal atomic absorption spectrometry.

Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 1985, 46 : 476-480.

29. FISCHBEIN A., LUO J.C., SOLOMON S.J., HOROWITZ S., HAILOO W., MILLER A.

Clinical findings among hard metal workers.

Br. J. Ind. Med., 1992, 49 : 17-24.

30. FOSTER P.P., PEARMAN I., RAMSDEN D.

An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles. Part II : Lung clearance of inhaled cobalt oxide in man.

J. Aerosol Sci., 1989, 20 : 189-204.

31. GENNART J.P., LAUWERYS R.

Ventilatory function of workers exposed to cobalt and diamond containing dust.

Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1990, 62 : 333-336.

32. GOURION L.

Le cobalt en biologie humaine.

Thèse médecine. Paris, 1988, 96p.

33. GREENBERG G.N., LEVIN R.J.

Urinary creatinine excretion is not stable : a new method for assessing urinary toxic substance concentrations.

J. Occup. Med., 1989, 31 : 832-838.

34. HAGUENOER J.M., FURON D.

Toxicologie et hygiène industrielles. Les dérivés minéraux . 2ème partie.

Paris, Technique et Documentation, Tome 2, 1982, 659p.

35. HARDING H.E.

Notes on the toxicology of cobalt metal.

Br. J. Ind. Med., 1950, 7 : 76-78.

36. HARTUNG M., SCHALLER K.H., BRAND E.

On the question of the pathogenetic importance of cobalt for hard metal fibrosis of the lung.

Int. Arch. Occup. Environ. Health , 1982, 50 : 53-57.

37. HILLERDAL G., HARTUNG M.

On cobalt in tissues from hard metal workers.

Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1983, 53 : 89-90.

38. ICHIKAWA Y., KUSAKA Y., GOTO S.

Biological monitoring of cobalt exposure, based on cobalt concentrations in blood and urine.

Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1985, 55 : 269-276.

39. ICHIKAWA Y., KUSAKA Y., OGAWA Y., GOTO S.

Changes of blood and urinary levels of cobalt during single exposure to cobalt.

Jpn. J. Ind. Health, 1988, 30 : 208-209.

40. I.N.R.S.

Cobalt et composés minéraux.

Fiche toxicologique N°128, Ed. 1987.

41. I.N.R.S.

Indices biologiques d'exposition.

Cahiers de notes documentaires, 1989, 134 : 51-61.

42. IYENGAR V., WOITTEZ J.

Trace elements in human clinical specimens: Evaluation of literature data to identify reference values.

Clin. Chem., 1988, 34 : 474-481.

43. JORSTAD K., SALBU B., PAPPAS A.D.

Multielement analysis of human blood serum by neutron activation and controlled potential electrolysis.

Anal. Chem., 1981, 53 : 1398-1401.

44. KERFOOT J., FREDRICK W.G., DOMEIER E.

Cobalt metal inhalation studies on miniature swine.

Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 1975, 36 : 17-25.

44'. LASFARGUES G., LISON D., MALDAGUE P., LAUWERYS R.

Comparative study of the acute lung toxicity of pure cobalt powder and cobalt-tungsten carbide mixture in rat.

Toxicology and Applied Pharmacology, 1992, 112 : 41-50.

45. LAUWERYS R., BERNARD A.

La surveillance biologique de l'exposition aux toxiques industriels : position actuelle et perspectives de développement.

CAMIP, 1985, 98 : 5-18.

46. LEONARD A., LAUWERYS R.

Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of cobalt metal and cobalt compounds.

Mutation Research, 1990, 239 : 17-27.

47. LICHTENSTEIN M.E., BARTL F., PIERCE R.T.

Control of cobalt exposures during wet process tungsten carbide grinding.

Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 1975, 36 : 879-885.

48. LIDUMS V.V.

Determination of cobalt in blood and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry.

Atom. Absorption Newsletter, 1979, 18 : 71-72.

49. LIMASSET J.P., DUCOS P.

Utilisation des indicateurs biologiques pour l'évaluation des expositions professionnelles: un point de vue.

Centre de Recherche de l'INRS.

Cahiers de Notes Documentaires, 1988, 133 : 667-671.

50. LISON D., LAUWERYS R.

In vitro cytotoxic effects of cobalt containing dusts on mouse peritoneal and rat alveolar macrophages.

In "Acute toxicity of cobalt containing dusts", sous la direction de LASFARGUES et al.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 1992, 112 : 41-50.

51. LO F.B., ARAI D.K.

Biological monitoring of toxic metals in urine by simultaneous inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry.

Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 1989, 50 : 245-251.

52. MAGADUR J.L.

Exploitation des résultats des dosages biologiques.

Revue générale de Sécurité, 1987, 63 : 73-74.

53. MENDELSON D.S., GENDAL E.S., JANUS C.L., FISCHBEIN A.

Computed tomography of the thorax in workers exposed to hard metals.

Br. J. Ind. Med., 1991, 48 : 208-210.

54. MEYER-BISCH C., PHAM Q.T., MASSIN N., et al.

Risque pulmonaire lié à l'exposition aux poussières de métaux durs. Etude épidémiologique.

Cahiers de notes documentaires, 1986, n°124, ND 1589-124-86.

55. MEYER-BISCH C., PHAM Q.T., MUR J.M., et al.

Respiratory hazards in hard metal workers: a cross sectional study.

Br. J. Ind. Med., 1989, 46 : 302-309.

56. MOLINE J., BOISSINOT E., ROUGEREAU A., GUILLER A., ROSMORDUC B.

Prévention de la pneumoconiose dans l'industrie des métaux durs.

Nouv. Presse Med., 1980, 9 : 2735.

57. MORIN Y., DANIEL P.

Quebec beer-drinkers cardiomyopathy : etiological considerations.
Canad. Med. Assoc. J., 1967, 97 : 926-928.

58. NADKARNI R., EHMANN W.D.

Radiochem. Radioanal. Lett., 1970, 4 :325-335.

59. NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH

Criteria for controlling occupational exposure to cobalt.

Washington DC, U.S. Department of Health and Human Services, 1981,
Publication N° 82-107 CDC-NIOSH.

60. NEMERY B., CASIER P., ROOSELS D., LAHAYE D., DEMEDTS M.

Survey of cobalt exposure and respiratory health in diamond polishers.
Am. Rev. Respir. Dis., 1992, 145 : 610-616.

61. NEWTON D., RUNDO J.

The long-term retention of inhaled cobalt-60.
Health Phys., 1971, 21 : 377-384.

62. NORME AFNOR NF X 43 257.

Qualité de l'air. Air des lieux de travail. Prélèvement individuel de la fraction inspirable de la pollution particulaire.
Août 1988, 11p.

63. PEDERSEN L. M., PERMIN H.

Rheumatic disease, heavy metal pigments, and the great masters.
Lancet, 1988, i : 1267-1269.

64. PELLET F., PERDRIX A., VINCENT M., MALLION J.M.

Dosage biologique du cobalt urinaire.

Intérêt en médecine du travail dans la surveillance des expositions aux carbures métalliques frittés.

Arch. Mal. Prof., 1984, 45 : 81-85.

65. PELLET F., PERDRIX A., VINCENT M., DE GAUDEMARIS R., DEBRU J.L., CAU G., MALLION J.M.

Dosage biologique du cobalt urinaire. Intérêt, méthodologie, résultats préliminaires.
Présenté au "Xème Congrès annuel international du MEDICHEM", Paris, 1982.
Annales of Medichem Congress, 1983 : 71-77.

66. PERDRIX A., PELLET F., BLATIER J.F., DE GAUDEMARIS R., MALLION J.M.

Exposition au carbure de tungstène fritté et au cobalt métallique. a propos de 64 sujets vus en consultation de pathologie professionnelle de 1979 à 1985. Définition d'un protocole de surveillance.

Arch. Mal. Prof., 1987, 48 : 173-175.

67. PERDRIX A., PELLET F., STOKLOV M., DE GAUDEMARIS R., MALLION J.M.

Le dosage du cobalt urinaire est-il un bon témoin de l'exposition aux métaux durs.
Alpes Médecine, 1984, 4 : 259-264.

68. PERDRIX A., PELLET F., VINCENT M., DE GAUDEMARIS R., MALLION J.M.

Cobalt et carbures métalliques frittés : Intérêt du dosage de cobalt comme traceur de l'exposition aux métaux durs.

Toxicological European Research, 1983, 5 : 233-240.

69. PERDRIX A., PELLET F., VINCENT M., DE GAUDEMARIS R., MALLION J.M.

Cobalturie comme traceur de l'exposition aux carbures métalliques frittés.

Présenté à la VI^e Internationale Pneumokoniose Konferenz, Bochum, RFA, 20-23
Septembre 1983.

Annales of congress, I.L.O. Ed., 1984, 2 : 1176-1190.

70. Permanent Commission & International Assoc. of Occupational Hlth.

Toxicology of metals. Volume II.

National Technical Information Service.

May 1977, PB-268 324.

71. PIERRE F.

Surveillance biologique. De la théorie à la pratique.

Centre de Recherche de l'INRS

Cahiers de Notes Documentaires, 1989, 136 : 469-475.

- 72. RAFFN E., MIKKELSEN S., ALTMAN D.G., CHRISTENSEN J.M., GROTH S.**
Health effects due to occupational exposure to cobalt blue dye among plate painters in a porcelain factory in Denmark.
Scand. J. Work Environ. Health, 1988, 14 : 378-384.
- 73. RIZATTO G., SABBIONI S., PIETRA R., et al.**
A new approach to the study of pneumoconiosis the nuclear reactor.
Sarcoidosis, 1989, 6 (suppl.1) : 24-25.
- 74. ROSHCHIN A.V., KAZIMOV M.A., ORDZHONIKIDZE E.K.**
Toxicokinetics of cobalt and the problems of biological monitoring.
Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology, 1989, 33 : 369-377.
- 75. RÜTTNER J.R., SPYCHER M.A., STOLKIN I.**
Inorganic particulates in pneumoconiotic lungs of hard metal grinders.
Br. J. Ind. Med., 1987, 44 : 657-660.
- 76. SCANSETTI G., LAMON S., TALARICO S., et al.**
Urinary cobalt as a measure of exposure in the hard metal industry.
Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1985, 57 : 19-26.
- 77. SCHADE R.G., FELSHER B.F., BERNIER G.M., CONRAD M.E.**
Interrelationship of iron and cobalt absorption.
J. Lab. Clin. Med., 1970, 75 : 435-441.
- 78. SCHEPERS G.W.**
The biological action of cobaltic oxide.
AMA Arch. Ind. Health, 1955, 42 : 124-126.
- 79. SCHROEDER H.A., NASON A.P., TIPTON I.H.**
Essential trace metal in man : cobalt.
J. Chron. Dis., 1967, 20 : 869-890.
- 80. SCHUMACHER-WITTKOPF E., ANGERER J.**
Praxisgerechte methode zur kobaltbestimmung in harn.
Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1981, 49 : 77-81.

81. SHEEHAN R.G.

Interrelationships of iron and cobalt absorption. Mucosal distribution of cobalt during absorption.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1974, 146 :993-996.

82. SJÖGREN I., HILLERDAL G., ANDERSSON A., ZETTERSTRÖM O.

Hard metal lung disease : importance of cobalt in coolants.

Thorax, 1980, 35 : 653-659.

83. SMITH I.C., CARSON B.L.

Trace metals in the environment.

Vol.6 : Cobalt.

Ed. Ann Arbor Science, Michigan, 1981.

84. SMITH T., EDMONDS C.J., BARNABY C.F.

Absorption and retention of cobalt in man by whole-body counting.

Health Phys., 1972, 22 : 359-367.

85. SOKAL R.R., ROHLF F.J.

Biometry.

Ed. Freeman, 2ème édition, New York, 1981 : 419-421.

86. SPSS for the IBM PC/XT/AT.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data.

NORUSIS M.J.

Chicago, USA, 1986.

87. STEBBINS A.I., HORSTMAN S.W., DANIELL W.E., ATALLA R.

Cobalt exposure in a carbide tip grinding process.

Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 1992, 53 : 186-192.

88. STOKLOV M., PERDRIX A., PELLET F., MALLION J.M., FAURE J.

Analyse du cobalt dans les milieux biologiques par spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme. Surveillance de l'exposition professionnelle aux métaux durs.

Présenté au forum du jeune chercheur. (Génie biologique et médical).

Paris, 1985, Abstracts.

89. SUZUKI-YASUMOTO M., INABA J.

VIII- Physiological effects. Pharmacokinetics, p 925 à 933.

In "Trace metals in the environment. vol.6 : cobalt" sous la direction de SMITH I.C. and CARSON B.L.

Ed. Ann. Arbor. Science, Michigan, 1981.

90. VAILLANT M., ROSMORDUC B., BOISSINOT E., VARAIGNE F., MOLINE J.

Dosage urinaire du cobalt et exposition au cobalt. Prévention des pneumopathies.

Arch. Mal. Prof., 1989, 50 : 555-557.

91. VALETTE J.

Le cobalt en milieu professionnel.

Thèse Pharmacie. Clermont-Ferrand I, France, 1984, 65p.

92. VERSIECK J., HOSTE J., BARBIER F., STEYAERT H., DE RUDDER J., MICHELS H.

Determination of chromium and cobalt in human serum by neutron activation analysis.

Clin. Chem., 1978, 24 : 303-308.

93. WEINZIERL S.M., WEBB M.

Interaction of carcinogenic metals with tissue and body fluids.

Br. J. Cancer, 1972, 26 : 279-291.

94. WESTER P.O.

Trace elements in serum and urine from hypertensive patients treated for six months with chlorthalidone.

Acta Med. Scand., 1974, 196 : 489-494.

95. WONNACOTT T.H., WONNACOTT R.J.

Statistique..

Ed. Economica, 4ème édition, Paris, 1991.

96. YAMAGATA N., MURATA S., TORII T.

The cobalt content of the human body.

J. Rad. Res., 1962, 3 : 4-8.

97. ZIELHUIS R.L.

General aspects of biological monitoring.

In "The use of biological specimens for the assessment of human exposure to environmental pollutants".

Proceedings of the International Workshop at Luxembourg, 18-22 April 1977.

Ed. BERLIN A., WOLFF A.H., HASEGAWAY.

Martinus Nijhoff publishers, La Hague, 1979 : 341-358



ANNEXES

QUESTIONNAIRE COBALT

TABAGISME:

-Non fumeur (=1), Ancien fumeur > 5 ans (=2), Fumeur (=3)

-Pour les fumeurs et ex-fumeurs:

Que fumez-vous?	Quantité /j	Nbre d'années
cigarettes		
cigares		
pipes		

(1 cigare = 1 pipe = 2 cigarettes) Paquets x années:

BOISSONS ALCOOLISEES: (Vin,bière,cidre,apéritifs,...)

-Aucune consommation (=1), <1 litre d'équivalent vin à 10°/j (=2), > 1 litre/j (=3)

-Depuis quand? (nbre d'années)

-La semaine précédant l'intervention: Consommation habituelle(=1), Sup(=2), Inf(=3)

SUR LE PLAN PATHOLOGIQUE

-Pathologies O.R.L.:

De l'enfance:

Age >20 ans:

Pathologies actuelles:

Date

Lesquelles

-Pathologies bronchopulmonaires:

De l'enfance:

Age >20 ans:

Pathologies actuelles:

Date

Lesquelles

-Pathologies dermatologiques:

De l'enfance:

Age >20 ans:

Pathologies actuelles:

Date

Lesquelles

-Pathologies digestives:

-Nature (gastrique, hépatique, ...):

-Ancienneté:

-Troubles néphrologiques et urinaires:

-Nature:

-Ancienneté:

MESURES DE PROTECTIONS INDIVIDUELLES:

-Type:(Masque, gants, ...)

-Lieu de casse-croute:(=lieu de travail, local séparé, ...)

-Lavage mains: *Combien de fois par journée de travail ?

*Lavage avant de manger ?

IDENTIFICATION

NOM:
PRENOM:

ENTREPRISE:
Ancienneté dans l'entreprise:

Année de naissance:

Poste actuel:
Ancienneté à ce poste:

Taille:

Poids:

Postes antérieurs dans l'entreprise, et leur durée:

DURANT LA SEMAINE DE L'ETUDE

1)-Quel était votre **horaire de travail**:
(1 = jour, 2 = matin, 3 = après-midi, 4 = nuit)

*La semaine de l'étude:

*La semaine précédant l'étude:

2)-**Charge de travail effectuée**:
(1 = habituelle, 2 = supérieure à la moyenne habituelle, 3 = inférieure à la moyenne)

3)-**Qualification du (des) produit(s) réalisé(s)**:
(Type de poudre, Nuance d'alliage, Noms des pièces usinées)

4)-**Teneur en cobalt de(s) l'alliage(s) au cours de la semaine**:

5)-**Type(s) de machine**:

6)-**Le(s) poste(s) de travail occupé(s) étai(en)t - il(s) pourvu(s) d'aspiration de poussières ?**

7)-**Recueil des urines**:
y-a-t-il eu un problème particulier lors du recueil ?

8)-**Autres**:

***Tabagisme**:

(1 = habituel, 2 = supérieur à d'habitude, 3 = inférieur à d'habitude)

Si 2 ou 3 : quantité journalière:

***Boissons**: (quantité moyenne journalière absorbée)

-Non alcoolisées: (quantité)

-Alcoolisées: (quantité, qualité)

PRELEVEMENTS INDIVIDUELS DE POUSSIÈRES
 (effectués le 11/12/1990)
GROUPE 1 : Alliage carbure de W - cobalt

HORAIRES	DUREE EN mn	ATELIERS ET POSTE DE TRAVAIL	IDENTIFICATION DES SALARIES PAR NUMEROTATION	Co en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'air
04h29-07h56	207	Atomisation (NIRO)	4	465
08h29-11h37	188	- d° -	4	424
04h31-07h55	204	Atomisation (NIRO)	2	55
08h31-11h37	186	- d° -	2	439
12h30-16h08	218	Atomisation (NIRO)	3	25
12h36-16h08	212	- d° -	5	192
17h07-19h33	146	Broyeur Attritors: (lavage)	5	43
04h40-07h58	198	Presse 600 T	6	54
08h41-11h46	185	- d° -	6	58
04h49-08h02	193	Presse Dorst TPA50	7	23
08h43-11h45	182	Presse Dorst 50 T+K15	7	5
07h54-11h30	216	Presse Dorst TPA 50	10	12
14h09-16h59	170	Presse K 15 n° 7	10	10
12h16-16h02	236	Presse TPA 50	8	2
16h54-19h42	168	- d° -	8	4
12h20-16h02	232	Presse K 15 n°7 et 8	9	ND
16h57-19h44	167	- d° -	9	19
07h45-11h42	237	Rectifieuse Microrex 4098 et 2391	12	16
14h13-16h56	163	- d° -	12	3
07h50-11h49	239	Labo:rectifieuse 3265	11	10
11h50-14h41	171	Rectifieuse Microrex 4098 et 2391	11	27
08h11-11h57	226	Magasin poudres: préparation, alliage poudres	1	74
14h22-16h30	128	Magasin poudres : peu de préparation alliages poudres	1	17
08h14-11h57	223	surtout rangement sacs Magasin poudres : collage étiquettes + pesée poudres	13	282
14h23-16h30	127	de 10h00 à 11h30 Magasin poudres : pesée poudres pendant 30 mn puis édition étiquettes	13	82

ND : Non Détecté

PRELEVEMENTS INDIVIDUELS DE POUSSIERES
 (effectués le 13/12/1990)
GROUPE 1 : Alliage carbure de W - cobalt

HORAIRES	DUREE EN mn	ATELIERS ET POSTE DE TRAVAIL	IDENTIFICATION DES SALARIES PAR NUMEROTATION	Co en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'air
04h17-08h13	236	Atomisation (NIRO)	4	140
08h21-11h21	180	- d° -	4	199
04h17-08h13	236	Atomisation (NIRO)	2	38
08h21-11h25	184	- d° -	2	341
12h24-16h28	244	Atomisation (NIRO)	5	154
16h30-19h28	178	- d° -	5	162
12h31-16h31	240	Atomisation (NIRO)	3	31
16h33-19h28	175	- d° -	3	31
04h25-08h00	215	Presse K 15 n° 7	7	8
08h42-11h40	178	- d° -	7	8
12h01-16h18	257	Presse K 15 n° 7	9	15
17h05-19h45	160	- d° -	9	5
04h31-08h43	252	Presse 600 T	6	62
08h45-11h42	177	- d° -	6	354
11h57-15h54	237	Presse Dorst TPA 50	8	20
16h50-19h44	174	- d° -	8	12
08h06-11h45	219	Conformation	10	54
13h47-16h05	138	- d° -	10	51
07h46-11h38	222	Rectifieuses Microrex 4098 et 2391	12	27
13h05-15h25	140	- d° -	12	41
07h47-11h33	226	Rectifieuse Blanchard 7485	11	6
13h07-15h27	140	- d° -	11	9
07h30-11h28	238	Magasin poudres:bureau	13	4
13h34-15h59	145	- d° -	13	12
07h55-11h28	213	Magasin poudres: préparation poudres	1	87
13h39-16h44	185	- d° -	1	93

PRELEVEMENTS DE POUSSIÈRES
EFFECTUES DU 1er FEVRIER 1991 au 12 FEVRIER 1991 (Concentration en Cobalt en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'air)
GRUPE 2 : EXPOSITION AU COBALT (ou sels de CO)

DATES	IDENTIFICATION DES SALARIES PAR NUMEROTATION												
	19	15	20	16	25	27	26	22	18	23	14	24	17
01/02/91	1119(Ro) 745(Ro)	119(Ca) 121(Ca)											
03/02/91			82(Ro) 205(Ro)	13(Ca) 79(Ca)									
04/02/91					19023(Gr) 8542(Gr)		431(Cd) 74(Cd)						
05/02/91	72(Ro) 147(Ro)	79(Ca) 83(Ca)							402(Ca) 332(Ca)				
06/02/91										2081(Ro) 3417(Ro)	57(Ca) 46(Ca)		
07/02/91			89(Ro) 119(Ro)	167(Ca) 278(Ca)									
08/02/91					1544(Gr) 4132(Gr)	476(Cd) 268(Cd)	403(Cd) 318(Cd)					253(Ro) 463(Ro)	68(Ca) 59(Ca)
09/02/91								58(Ro) 128(Ro)	48(Ca) 434(Ca)				
11/02/91										440(Ro) 680(Ro)	50(Ca) 80(Ca)		
12/02/91												900(Ro) 846(Ro)	36(Ca) 87(Ca)

Ro = Secteur réduction oxyde de cobalt

Ca = Secteur calcination hydroxyde de cobalt

Gr = Travail sur granulateur

Cd = Secteur conditionnement

**Prélèvements individuels de poussières
effectués le 19/03/1991**

GROUPE 3 = Alliage AL.NI.CO

Horaires	Durée en mn	Ateliers et Postes de Travail	Identification des salariés par numérotation	Cobalt en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'air
05h15-08h51	216	Fonderie : couleur-décocheur	28	2
08h52-11h21	149	Fonderie : couleur-décocheur	28	9
05h15-08h56	221	Fonderie : décocheur	29	13
08h57-11h19	142	Fonderie : décocheur	29	8
05h15-08h55	220	Fonderie : fondeur	30	18
08h55-11h20	145	Fonderie : fondeur	30	20
05h15-08h58	223	Fonderie : préparation des charges	31	31
09h00-11h15	135	Fonderie : préparation des charges	31	36
05h22-09h04	222	ALNICO = ébarbage lapidaire n°6	32	33
09h05-11h39	154	ALNICO = ébarbage lapidaire n°6	32	34
05h22-09h06	224	ALNICO = ébarbage petite meuleuse pneumatique	33	87
09h07-11h43	156	ALNICO = ébarbage petite meuleuse pneumatique	33	55
05h27-09h10	223	ALNICO = rectifieuse Nomoco	34	9
09h11-11h41	150	ALNICO = rectifieuse Nomoco	34	22
05h29-09h12	223	ALNICO = rectifieuses Blanchard B7 et B8	35	25
09h13-11h37	144	ALNICO = rectifieuses Blanchard B7 et B8	35	33
05h33-09h15	222	ALNICO = rectifieuses Blanchard B9 et B10	36	29
09h16-11h44	148	ALNICO = rectifieuses Blanchard B9 et B10	36	39
05h37-09h17	220	ALNICO = rectifieuse plane Kehren	37	30
09h18-11h46	148	ALNICO = rectifieuse plane Kehren	37	28
05h41-09h19	218	ALNICO = cuve à dégraisser US + désaimantation	38	552
09h19-11h47	148	ALNICO = cuve à dégraisser US + désaimantation	38	634
05h44-09h20	216	ALNICO = rectifieuse Blanchard BO	39	21
09h22-11h49	147	ALNICO = rectifieuse Blanchard BO	39	43

**Prélèvements individuel de poussières
effectués le 21/03/1991**

GROUPE 3 : Alliages AL.NI.CO

Horaires	Durée en mn	Ateliers et Postes de Travail	Identification des salariés par numérotation	Cobalt en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'air
05h13-08h22	189	Fonderie = couleur-décocheur	28	11
08h23-11h34	191	Fonderie = couleur-décocheur	28	12
05h10-08h24	194	Fonderie = décocheur	29	11
08h25-11h27	182	Fonderie = décocheur	29	15
05h29-08h27	178	Fonderie = couleur	30	24
08h28-11h23	175	Fonderie = couleur	30	26
05h32-08h30	178	Fonderie = préparation des charges	31	19
08h31-11h12	161	Fonderie = préparation des charges	31	44
05h22-08h16	174	ALNICO = ébarbage lapidaire n° 6	32	19
08h17-11h40	203	ALNICO = ébarbage lapidaire n° 6	32	43
05h24-08h15	171	ALNICO = ébarbage lapidaire n° 9	33	126
08h16-11h42	206	ALNICO = ébarbage lapidaire n° 9	33	148
05h18-08h08	170	ALNICO = rectifieuse Rowland	34	35
08h09-11h36	207	ALNICO = Rectifieuse Multinat	34	51
05h15-08h14	179	ALNICO = rectifieuse Blanchard B7 et B8	35	43
08h14-11h31	197	ALNICO = rectifieuse Blanchard B7 et B8	35	30
05h02-08h10	188	ALNICO = rectifieuse Blanchard B9 et B10	36	45
08h12-11h29	198	ALNICO = rectifieuse Blanchard B9 et B10	36	45
05h05-08h11	186	ALNICO = travail de cadrage vers rectifieuses	37	28
08h12-11h37	205	ALNICO = rectifieuse plane Kehren	37	30
05h07-08h13	186	ALNICO = rectifieuse Lumsen	38	74
08h13-11h38	205	ALNICO = rectifieuse Lumsen	38	54
05h27-08h18	171	ALNICO = rectifieuse Blanchard B0	39	27
08h39-11h32	172	ALNICO = rectifieuse Blanchard B0	39	36

**Prélèvements individuels de poussières
effectués le 09/04/1991**

GROUPE 4 : Alliage Samarium-Cobalt

Horaires	Durée en mn	Ateliers et Postes de Travail	Identification des salariés par numérotation	Cobalt en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'air
05h04-08h22	198	Compression = presses TR système Meyer 120 T. n° 1	40	51
08h22-11h21	179	Compression = presses TR système Meyer 120 T. n° 1	40	56
05h12-08h20	188	Compression = presses TR système Meyer 25 T.	41	38
08h21-11h19	178	Compression = presses TR système Meyer 25 T.	41	98
05h14-08h23	189	Compression = presses TR système Meyer 120 T. n° 2	42	114
08h24-11h26	182	Compression = presses TR système Meyer 120 T. n° 2	42	53
05h17-08h27	190	Frittage = sablage Corindon pendant 2 h puis...	43	9
08h28-11h25	177	Frittage = ouverture + déchargement puis chargement four Abar Ipsen	43	11
05h20-08h24	184	Atelier Sm.Co = rectifieuse Mopco	44	136
08h25-11h23	178	rectifieuse Diskus	44	50
05h23-08h01	158	TR Service = rectifieuses n° 1,2,3 Meyer Burger	46	55
08h49-11h46	177	TR Service = rectifieuses n° 1,2,3 Meyer Burger	46	63
11h51-16h02	251	TR Service = rectifieuses n° 1,2,3 Meyer Burger	48	49
16h04-19h04	180	TR Service = rectifieuses n° 1,2,3 Meyer Burger	48	67
12h00-16h06	246	TR Service = rectifieuses n° 1,2,3 Meyer Burger	49	48
16h07-19h07	180	TR Service = rectifieuses n° 1,2,3	49	33
12h13-16h26	253	Atelier Sm-Co = rectifieuse Tacchela	50	9
16h27-19h23	176	Atelier Sm-Co = rectifieuse Tacchela	50	6
12h17-16h33	256	Atelier Sm-Co = rectifieuse Diskus et surtout <u>Contrôle</u>	51	89
16h34-19h25	171	rectifieuse Diskus	51	37

**Prélèvements individuels de poussières
effectués le 11/04/1991**

GROUPE 4 - Alliage Samarium-Cobalt

Horaires	Durée en mn	Ateliers et Postes de Travail	Identification des salariés par numérotation	Cobalt en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'air
05h27-08h33	186	Compression = presses TR Système 45 T. et 120 T.	40	44
08h34-11h51	197	Compression = presses TR Système 45 T et 120 T.	40	63
05h21-08h14	173	Compression = travail de contrôle	41	19
08h15-11h35	200	Presse TR Système Meyer 120 T. n° 2	41	132
05h30-08h35	185	Compression = presses TR Système 25 T.	42	21
08h36-11h52	196	Compression = presses TR Système 25 T.	42	35
05h25-08h37	192	Frittage = sablage (1h30) puis déchargement four, déchargement nacelles	43	8
08h40-11h46	186	sablage (30 mn) puis rectifieuse Sauzet	43	14
05h32-08h41	189	Atelier Sm-Co = rectifieuses DISKUS	44	41
08h43-11h56	193	Atelier Sm-Co = rectifieuses DISKUS	44	427
05h47-08h23	156	TR Service = rectifieuses n° 1,2,3 Meyer Burger	46	93
08h24-10h48	144	TR Service = rectifieuses n° 1,2,3 Meyer Burger	46	280
13h38-16h14	156	TR Service = rectifieuses n° 1,2,3 Meyer Burger	48	64
16h15-18h44	149	TR Service = rectifieuses n° 1,2,3 Meyer Burger	48	53
13h43-16h19	156	TR Service = rectifieuses n° 1,2,3 Meyer Burger	49	62
16h19-18h45	146	TR Service = rectifieuses n° 1,2,3 Meyer Burger	49	59
12h03-15h41	218	Atelier Sm-Co = rectifieuse Tacchela	50	5
15h42-19h02	200	Atelier Sm-Co = rectifieuse Tacchela	50	8

DOSAGES DE COBALT URINAIRE
GROUPE 1

POSTE DE TRAVAIL	N° SUJET	DATE		CREATININURIE		COBALTURIE			
		Déc.1990		g/l	mmoles/l	ug/l	nmoles/l	ug/gcreat	umole/mole créatinine
Préparation des poudres	1	11	DP	1.39	12.26	51	867	36.70	70.72
		11	FP	1.17	10.32	75	1275	64.10	123.55
		13	DP	1.64	14.46	38	646	23.20	44.66
		13	FP	1.21	10.67	75	1275	62.00	119.47
		17	48h Repos	2.20	19.40	29	493	13.20	25.41
Atomisation NIRO : Chef d'équipe	2	11	DP	3.50	30.87	24	408	6.86	13.22
		11	FP	0.67	5.91	36	612	53.73	103.56
		13	DP	3.89	34.31	46	782	11.82	22.79
		13	FP	1.39	12.26	148	2516	106.47	205.22
		17	48h Repos	2.20	19.40	20	340	9.09	17.52
Atomisation NIRO : Chef d'équipe	3	11	DP	1.09	9.61	9	153	8.26	15.91
		11	FP	1.09	9.61	31	527	28.44	54.82
		13	DP	1.17	10.32	8	136	6.84	13.18
		13	FP	1.12	9.88	31	527	27.68	53.35
		17	48h Repos	0.85	7.50	2	34	2.35	4.54
Atomisation NIRO : Opérateur	4	11	DP	1.35	11.91	168	2856	124.44	239.86
		11	FP	1.23	10.85	636	10812	517.07	996.63
		13	DP	1.37	12.08	270	4590	197.08	379.86
		13	FP	1.33	11.73	1149	19533	863.91	1665.13
		17	48h Repos	0.81	7.14	7	119	8.64	16.66
Atomisation NIRO : Opérateur	5	11	DP	0.95	8.38	39	663	41.05	79.13
		11	FP	1.06	9.35	217	3689	204.70	394.58
		13	DP	0.18	1.59	6	102	33.30	64.25
		13	FP	0.95	8.38	179	3043	188.40	363.17
		17	48h Repos	2.40	21.17	61	1037	25.41	48.99

DOSAGES DE COBALT URINAIRE
GROUPE 1

POSTE DE TRAVAIL	N° SUJET	DATE		CREATININURIE		COBALTURIE			
		Déc. 1990		g/l	mmoles/l	ug/l	nmoles/l	ug/gcreat	umole/mole créatinine
Presse 600 T	6	11	DP	3.57	31.49	45	765	12.60	24.30
		11	FP	2.10	18.52	107	1819	50.95	98.21
		13	DP	3.51	30.96	94	1598	26.78	51.62
		13	FP	3.16	27.87	194	3298	61.39	118.33
		17	48h Repos	2.09	18.43	41	697	19.62	37.81
Presse 50 T	7	11	DP	2.05	18.08	5	85	2.44	4.70
		11	FP	1.00	8.82	18	306	18.00	34.69
		13	DP	1.71	15.08	6	102	3.51	6.76
		13	FP	1.21	10.67	15	255	12.40	23.89
		17	48h Repos	0.63	5.56	2	34	3.17	6.12
Presse 50 T	8	11	DP	0.49	4.32	2	34	4.10	7.87
		11	FP	1.57	13.85	18	306	11.50	22.10
		13	DP	0.28	2.47	2	34	7.14	13.77
		13	FP	1.75	15.44	47	799	26.90	51.77
		17	48h Repos	2.84	25.05	16	272	5.60	10.86
Presse 50 T	9	11	DP	0.75	6.62	1	17	1.33	2.57
		11	FP	1.55	13.67	6	102	3.87	7.46
		13	DP	0.78	6.88	3	51	3.85	7.41
		13	FP	6.51	57.42	62	1054	9.52	18.36
		17	48h Repos	0.94	8.29	2	34	2.13	4.10
Presse 50 T	10	11	DP	1.30	11.47	16	272	12.30	23.72
		11	FP	1.50	13.23	27	459	18.00	34.69
		13	DP	1.44	12.70	17	289	11.80	22.75
		13	FP	2.02	17.82	77	1309	38.11	73.47
		17	48h Repos	1.73	15.26	12	204	6.94	13.37

DOSAGES DE COBALT URINAIRE
GROUPE 1

POSTE DE TRAVAIL	N° SUJET	DATE Déc.1990	CREATININURIE		COBALTURIE				
			g/l	mmoles/l	ug/l	nmoles/l	ug/gcreat	umole/mole créatinine	
Rectification	11	11	DP	2.65	23.37	20	340	7.55	14.55
		11	FP	1.62	14.29	39	663	24.07	46.40
		13	DP	2.85	25.14	15	255	5.26	10.14
		13	FP	0.95	8.38	17	289	17.89	34.49
		17	48h Repos	1.76	15.52	8	136	4.54	8.76
Rectification	12	11	DP	1.80	15.88	12	204	6.67	12.85
		11	FP	1.77	15.61	53	901	29.94	57.71
		13	DP	2.16	19.05	22	374	10.18	19.63
		13	FP	0.88	7.76	37	629	42.04	81.04
		17	48h Repos	2.09	18.43	16	272	7.65	14.76
Préparation des poudres	13	11	DP	0.73	6.44	7	119	9.60	18.48
		11	FP	1.13	9.97	54	918	47.80	92.11
		13	DP	0.45	3.97	8	136	17.80	34.26
		17	48h Repos	0.91	8.03	6	102	6.60	12.71

DOSAGES DE COBALT URINAIRE
GROUPE 2

POSTE DE TRAVAIL	N° SUJET	DATE	HORAIRE	CREATININURIE		COBALTURIE			
				g/l	mmoles/l	ug/l	nmoles/l	ug/gcreat	umole/mole créatinine
Polyvalent Fluides et Calcination	14	06/02/91	4.00	0.51	4.50	32	544	62.75	120.94
		06/02/91	12.00	0.97	8.56	38	646	39.18	75.51
		11/02/91	20.00	0.80	7.06	10	170	12.50	24.09
		12/02/91	4.00	0.83	7.32	20	340	24.10	46.44
		14/02/91	Repos 48h	1.49	13.14	42	714	28.19	54.33
Calcination	15	01/02/91	4.00	1.42	12.52	59	1003	41.55	80.08
		01/02/91	12.00	1.19	10.50	400	6800	336.13	647.88
		05/02/91	20.00	1.28	11.29	147	2499	114.84	221.35
		06/02/91	4.00	1.19	10.50	102	1734	85.71	165.21
		08/02/91	Repos 48h	2.24	19.76	115	1955	51.34	98.95
Calcination	16	03/02/91	4.00	2.74	24.17	70	1190	25.55	49.24
		03/02/91	12.00	1.31	11.55	404	6868	308.40	594.42
		07/02/91	20.00	0.55	4.85	18	306	32.73	63.08
		08/02/91	4.00	2.47	21.79	410	6970	165.99	319.94
		10/02/91	Repos 48h	0.80	7.06	20	340	25.00	48.19
Calcination	17	08/02/91	4.00	0.92	8.11	5	85	5.43	10.48
		08/02/91	12.00	0.76	6.70	7	119	9.21	17.75
		12/02/91	20.00	1.82	16.05	26	442	14.29	27.53
		13/02/91	4.00	1.31	11.55	69	1173	52.67	101.52
		15/02/91	Repos 48h	0.62	5.47	7	119	11.29	21.76
Calcination	18	05/02/91	4.00	0.69	6.09	12	204	17.39	33.52
		05/02/91	12.00	0.08	0.71	24	408	300.00	578.23
		09/02/91	20.00	0.11	0.97	24	408	218.18	420.53
		10/02/91	4.00	0.80	7.06	135	2295	168.75	325.26
		12/02/91	Repos 48h	0.76	6.70	23	391	30.26	58.33

DOSAGES DE COBALT URINAIRE
GROUPE 2

POSTE DE TRAVAIL	N° SUJET	DATE	HORAIRE	CREATININURIE		COBALTURIE			
				g/l	mmoles/l	ug/l	nmol/l	ug/gcreat	umole/mole créatinine
Réduction	19	01/02/91	4.00	2.24	19.76	247	4199	110.27	212.53
		01/02/91	12.00	0.51	4.50	124	2108	243.14	468.63
		05/02/91	20.00	1.11	9.79	385	6545	346.85	668.53
		06/02/91	4.00	1.25	11.03	152	2584	121.60	234.38
		08/02/91	Repos 48h	1.86	16.41	146	2482	78.49	151.29
Réduction	20	03/02/91	4.00	1.73	15.26	20	340	11.56	22.28
		03/02/91	12.00	1.33	11.73	21	357	15.79	30.43
		07/02/91	20.00	0.33	2.91	29	493	87.88	169.38
		08/02/91	4.00	1.65	14.55	202	3434	122.42	235.97
		10/02/91	Repos 48h	0.88	7.76	41	697	46.59	89.80
Réduction	22	05/02/91	4.00	2.19	19.32	117	1989	53.42	102.97
		05/02/91	12.00	0.55	4.85	281	4777	510.91	984.75
		09/02/91	20.00	1.09	9.61	327	5559	300.00	578.23
		10/02/91	4.00	0.10	0.88	125	2125	1250.00	2409.30
		12/02/91	Repos 48h	1.04	9.17	114	1938	109.62	211.28
Réduction	23	06/02/91	4.00	0.70	6.17	79	1343	112.86	217.53
		06/02/91	12.00	0.89	7.85	3360	57120	3775.28	7276.62
		11/02/91	20.00	0.78	6.88	130	2210	166.67	321.24
		12/02/91	4.00	1.16	10.23	750	12750	646.55	1246.19
		14/02/91	Repos 48h	1.21	10.67	208	3536	171.90	331.33
Réduction	24	08/02/91	4.00	1.15	10.14	35	595	30.43	58.66
		08/02/91	12.00	1.54	13.58	160	2720	103.90	200.25
		12/02/91	20.00	0.27	2.38	10	170	37.04	71.39
		13/02/91	4.00	2.02	17.82	440	7480	217.82	419.84
		15/02/91	Repos 48h	1.32	11.64	87	1479	65.91	127.04

DOSAGES DE COBALT URINAIRE
GROUPE 2

POSTE DE TRAVAIL	N° SUJET	DATE	HORAIRE	CREATININURIE		COBALTURIE			
				g/l	mmoles/l	ug/l	nmoles/l	ug/gcreat	umole/mole créatinine
Granulation	25	04/02/91	4.00	1.70	14.99	476	8092	280.00	539.68
		04/02/91	12.00	1.79	15.79	803	13651	448.60	864.65
		08/02/91	4.00	1.86	16.41	910	15470	489.25	942.99
		08/02/91	12.00	0.66	5.82	304	5168	460.61	887.79
		11/02/91	Repos 48h	0.82	7.23	96	1632	117.07	225.65
Enfûtage	26	04/02/91	7.30	0.76	6.70	37	629	48.68	93.84
		04/02/91	16.30	1.32	11.64	164	2788	124.24	239.47
		08/02/91	7.30	1.42	12.52	288	4896	202.82	390.92
		08/02/91	16.30	1.84	16.23	510	8670	277.17	534.24
		11/02/91	Repos 48h	1.58	13.94	133	2261	84.18	162.25
Enfûtage	27	04/02/91	7.30	0.92	8.11	48	816	52.17	100.56
		04/02/91	16.30	0.48	4.23	111	1887	231.25	445.72
		08/02/91	7.30	1.53	13.49	99	1683	64.71	124.72
		08/02/91	16.30	1.78	15.70	340	5780	191.01	368.16
		11/02/91	Repos 48h	1.43	12.61	77	1309	53.85	103.79

DOSAGES DE COBALT URINAIRE
GROUPE 3

POSTE DE TRAVAIL	N° SUJET	HORAIRES	CREATININE		COBALT		ug/gcreat	umole/mole créatinine
			g/l	mmoles/l	ug/l	nmoles/l		
Fonderie fondeur décocheur	28	19.03.91 5h	1.180	10.41	1	17	0.85	1.63
		19.03.91 12h	1.190	10.50	2	34	1.68	3.24
		21.03.91 5h	1.690	14.91	1	17	0.59	0.89
		21.03.91 12h	2.160	19.05	1	17	0.46	0.89
		23.03.91 12h	1.360	12.00	1	17	0.74	1.42
Fonderie décocheur	29	19.03.91 5h	0.954	8.41	3	51	3.14	6.06
		19.03.91 12h	0.898	7.92	2	34	2.23	4.29
		21.03.91 5h	1.800	15.88	1	17	0.56	1.07
		21.03.91 12h	1.160	10.23	1	17	0.86	1.66
		23.03.91 12h	0.913	8.05	1	17	1.10	2.11
Fonderie conducteur de four	30	19.03.91 5h	2.080	18.35	1	17	0.48	0.93
		19.03.91 12h	0.900	7.94	1	17	1.11	2.14
		21.03.91 5h	0.850	7.50	1	17	1.18	2.27
		21.03.91 12h	0.910	8.03	3	51	3.30	6.35
		23.03.91 12h	0.140	1.23	1	17	7.14	13.82
Fonderie * préparation des charges de coulée * fondeur	31	19.03.91 5h	2.150	18.96	4	68	1.86	3.59
		19.03.91 12h	0.403	3.55	5	85	12.41	23.91
		21.03.91 5h	1.790	15.79	2	34	1.12	2.15
		21.03.91 12h	1.106	9.75	1	17	0.90	1.71
		23.03.91 12h	2.110	18.61	1	17	0.47	0.91
Ebarbage lapidaire	32	19.03.91 5h	1.280	11.29	7	119	5.47	10.54
		19.03.91 12h	0.906	7.99	54	918	59.60	114.88
		21.03.91 5h	1.550	13.67	4	68	2.58	4.97
		21.03.91 12h	1.257	11.09	24	408	19.09	36.80
		23.03.91 12h	1.245	10.98	1	17	0.80	1.55

DOSAGES DE COBALT URINAIRE
GROUPE 3

POSTE DE TRAVAIL		HORAIRES		CREATININE		COBALT			
				g/l	mmoles/l	ug/l	mmoles/l	ug/gcreat	umole/mole créatinine
Ebarbage lapidaire	33	19.03.91	5h	0.792	6.99	5	85	6.31	12.17
		19.03.91	12h	0.826	7.29	243	4131	294.19	567.03
		21.03.91	5h	0.836	7.37	5	85	5.98	11.53
		21.03.91	12h	1.250	11.03	181	3077	144.80	279.09
		23.03.91	12h	0.129	1.14	2	34	15.50	29.88
Rectification	34	19.03.91	5h	1.410	12.44	21	357	14.89	28.71
		19.03.91	12h	0.356	3.14	13	221	36.52	70.38
		21.03.91	5h	1.660	14.64	76	1292	45.78	88.24
		21.03.91	12h	0.914	8.06	46	782	50.33	97.00
		23.03.91	12h	2.030	17.90	20	340	9.85	18.99
Rectification	35	19.03.91	5h	2.220	19.58	17	289	7.66	14.76
		19.03.91	12h	1.110	9.79	2	34	1.80	3.47
		21.03.91	5h	2.440	21.52	39	663	15.98	30.81
		21.03.91	12h	1.240	10.94	1	17	0.80	1.55
		23.03.91	12h	1.650	14.55	27	459	16.36	31.54
Rectification	36	19.03.91	5h	1.290	11.38	22	374	17.05	32.87
		19.03.91	12h	1.490	13.14	45	765	30.20	58.21
		21.03.91	5h	1.340	11.82	22	374	16.42	31.64
		21.03.91	12h	1.320	11.64	13	221	9.85	18.98
		23.03.91	12h	1.800	15.88	5	85	2.78	5.35
Rectification et dégraissage aux ultra-sons	37	19.03.91	5h	1.729	15.25	10	170	5.78	11.15
		19.03.91	12h	1.910	16.85	26	442	13.61	26.24
		21.03.91	5h	2.103	18.55	7	119	3.33	6.42
		21.03.91	12h	1.746	15.40	24	408	13.75	26.49
		23.03.91	12h	2.647	23.35	12	204	4.53	8.74

DOSAGES DE COBALT URINAIRE
GROUPE 3

POSTE DE TRAVAIL		HORAIRES		CREATININE		COBALT		ug/gcreat	umole/mole créatinine
				g/l	mmoles/l	ug/l	mmoles/l		
Rectification	38	19.03.91	5h	1.700	14.99	10	170	5.88	11.34
		19.03.91	12h	0.839	7.40	56	952	66.75	128.65
		21.03.91	5h	1.607	14.17	383	6511	238.33	459.37
		21.03.91	12h	0.596	5.26	57	969	95.64	184.34
		23.03.91	12h	1.041	9.18	7	119	6.72	12.96
Rectification	39	19.03.91	5h	1.180	10.41	1	17	0.85	1.63
		19.03.91	12h	0.623	5.49	5	85	8.03	15.47
		21.03.91	5h	1.720	15.17	8	136	4.65	8.96
		21.03.91	12h	1.100	9.70	2	34	1.82	3.50
		23.03.91	12h	0.942	8.31	3	51	3.18	6.14

DOSAGES DE COBALT URINAIRE
GROUPE 4

POSTE DE TRAVAIL	N° SUJET	HORAIRE		CREATININE		COBALT			
				g/l	mmoles/l	ug/l	nmoles/l	ug/gcreat	umole/mole créatinine
Presse	40	09.04.91	5h	1.54	13.58	18	306	11.69	22.53
		09.04.91	12h	1.10	9.70	64	1088	58.18	112.14
		11.04.91	5h	2.03	17.90	26	442	12.81	24.69
		11.04.91	12h	1.85	16.32	93	1581	50.27	96.89
		14.04.91	12h	2.71	23.90	30	510	11.07	21.34
Presse	41	09.04.91	5h	0.81	7.14	47	799	58.02	111.84
		09.04.91	12h	1.17	10.32	776	13192	663.25	1 278.37
		11.04.91	5h	1.01	8.91	78	1326	77.23	148.85
		11.04.91	12h	0.98	8.64	219	3723	223.47	430.72
		14.04.91	12h	0.17	1.50	13	221	76.47	147.39
Presse	42	09.04.91	5h	1.27	11.20	10	170	7.87	15.18
		09.04.91	12h	1.07	9.44	9	153	8.41	16.21
		11.04.91	5h	1.14	10.05	8	136	7.02	13.53
		11.04.91	12h	0.75	6.62	4	68	5.33	10.28
		14.04.91	12h	0.46	4.06	1	17	2.17	4.19
Frittage	43	09.04.91	5h	1.36	12.00	14	238	10.29	19.84
		09.04.91	12h	2.05	18.08	34	578	16.59	31.97
		11.04.91	5h	2.37	20.90	12	204	5.06	9.76
		11.04.91	12h	1.78	15.70	86	1462	48.31	93.12
		14.04.91	12h	2.14	18.87	12	204	5.61	10.81
Rectification	44	09.04.91	5h	1.83	16.14	20	340	10.93	21.06
		09.04.91	12h	1.43	12.61	77	1309	53.85	103.79
		11.04.91	5h	1.94	17.11	48	816	24.74	47.69
		11.04.91	12h	1.20	10.58	20	340	16.67	32.12

DOSAGES DE COBALT URINAIRE
GROUPE 4

POSTE DE TRAVAIL	N° SUJET	HORAIRES	CREATININE		COBALT			
			g/l	mmoles/l	ug/l	nmoles/l	ug/gcreat	umole/mole créatinine
Rectification	46	09.04.91 5h	0.48	4.23	40	680	83.33	160.62
		09.04.91 12h	0.29	2.56	90	1530	310.34	598.17
		11.04.91 5h	1.03	9.08	51	867	49.51	95.44
		11.04.91 12h	0.25	2.21	51	867	204.00	393.20
		14.04.91 12h	0.30	2.65	25	425	83.33	160.62
Rectification	48	09.04.91 12h	1.20	10.58	17	289	14.17	27.31
		09.04.91 20h	0.63	5.56	32	544	50.79	97.90
		11.04.91 12h	1.07	9.44	28	476	26.17	50.44
		11.04.91 20h	0.36	3.18	35	595	97.22	187.39
		14.04.91 20h	0.66	5.82	25	425	37.88	73.01
Rectification	49	09.04.91 12h	1.34	11.82	36	612	26.87	51.78
		09.04.91 20h	2.43	21.43	119	2023	48.97	94.39
		11.04.91 12h	0.79	6.97	41	697	51.90	100.03
		11.04.91 20h	1.06	9.35	67	1139	63.21	121.83
		14.04.91 20h	1.36	12.00	16	272	11.76	22.68
Rectification	50	09.04.91 12h	1.47	12.97	67	1139	45.58	87.85
		09.04.91 20h	1.06	9.35	37	629	34.91	67.28
		11.04.91 12h	0.20	1.76	7	119	35.00	67.46
		11.04.91 20h	1.26	11.11	80	1360	63.49	122.38
		14.04.91 12h	0.60	5.29	30	510	50.00	96.37
Rectification	51	09.04.91 12h	1.08	9.53	82	1394	75.93	146.34
		09.04.91 20h	1.08	9.53	370	6290	342.59	660.33
		13.04.91 12h	0.89	7.85	22	374	24.72	47.64

RESULTATS DES SUJETS TEMOINS

INITIALES TEMOINS	AGE (années)	TABAGISME (cigarettes/jour)	COBALTURIES ($\mu\text{g/litre}$)
D.P.	29	0	<1
M.G.	28	0	<1
G.R.	31	0	<1
D.M.	29	0	<1
R.M.	2	0	<1
F.R.	43	0	<1
R.L.	55	30	<1
H.B.	32	0	<1
F.C.	50	0	<1



SERMENT

D'HIPPOCRATE

Qui dicitur memoriam laudat, sepe inque fidelis
Ingenij doctor, Hippocritusque auctor.
Democriti auctor: Phobos, ô, Coëpropago,
Cernit en omis se medicis operis!

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples,
devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité
dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-
dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin
d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y
passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne
servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race,
de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon
patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes
connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs
enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

