



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 11 mai 2010

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'appui scientifique et technique sur la migration de cobalt de plats à gratin en porcelaine destinés à entrer en contact avec des aliments

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 31 mars 2010 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), la Direction Générale de la Santé (DGS) et la Direction Générale de l'Alimentation (DGA) d'une demande d'appui scientifique et technique sur la migration de cobalt de plats à gratin en porcelaine destinés à entrer en contact avec des aliments.

2. CONTEXTE

Les autorités allemandes ont notifié le 18 février 2010 via le réseau RASFF (Rapid Alert System for Food and Feed) une alerte relative à la migration de cobalt d'un plat à gratin en porcelaine importé de Chine. L'analyse effectuée par les laboratoires allemands a révélé une migration de cobalt de 0,3 mg/l et une migration du plomb de 1,4 mg/l (référence analytique : norme NF EN 1388¹).

Il est demandé à l'Afssa un appui scientifique et technique sur la toxicité du cobalt et l'opportunité d'établir une limite de migration maximale de l'élément cobalt pour les matériaux et objets en céramique.

3. METHODE D'EXPERTISE

La méthode d'expertise repose sur l'étude de 2 avis scientifiques de l'EFSA² rendus en 2009³, des documents de l'ATSDR⁴ et du RIVM⁵ ainsi que la notification RASFF.

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'Experts Spécialisés « Matériaux au Contact des Denrées Alimentaires » (CES MCDA), réuni le 4 mai 2010.

4. ARGUMENTAIRE

Le cobalt est un métal de transition existant sous deux états d'oxydation (cobalt (II) et cobalt (III)). Le cobalt est un élément essentiel en tant qu'atome central de liaison de la vitamine B12 (aussi appelée cobalamine), nécessaire au métabolisme des folates et acides gras.

Il se présente également sous forme de métal ou de sels : sulfate, chlorure, oxyde, carbonate...

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701

Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

¹ Matériaux et articles en contact avec les denrées alimentaires, surfaces silicatées - Partie 1 : Détermination de l'émission de plomb et de cadmium par les articles en céramique : NF EN 1388-1, Janvier 1996

² Autorité européenne de sécurité des aliments

³ Utilisation de composés du cobalt en tant qu'additifs dans l'alimentation animale ; Evaluation de l'innocuité du chlorure de cobalt (II) hexahydraté ajouté à des fins nutritionnelles en tant que source de cobalt dans les compléments alimentaires.

⁴ Agency for Toxic Substances and Disease Registry

⁵ National Institute for Public Health and the Environment

Données relatives à l'exposition au cobalt par voie orale via l'alimentation

Selon l'Etude de l'Alimentation Totale (EAT1), l'apport moyen journalier estimé pour la population française est de 7,5 µg/jour chez les adultes de 15 ans et plus et de 7,3 µg/jour pour les enfants de 3 à 14 ans. L'exposition journalière aux 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles est chez l'adulte de 3,5 µg et de 14 µg. Chez l'enfant, l'exposition est de 3 µg et de 15 µg pour ces mêmes percentiles (INRA/Afssa, 2004).

Le cobalt est ingéré sous forme de cobalamine via les produits carnés et sous forme inorganique via les aliments végétaux.

L'EVM⁶ donne des valeurs de 12 µg/jour en moyenne et 19 µg/jour au 95^{ème} percentile, soit dans le même ordre de grandeur (EVM, 2003).

Données relatives à la toxicité du cobalt par voie orale

La toxicité du cobalt et de ses dérivés a fait l'objet de revues approfondies (ATSDR, 2004 ; RIVM, 2001) dont récemment par l'EFSA, dans le cadre de l'utilisation des composés du cobalt comme additifs en nutrition animale (EFSA, 2009). Une grande partie des informations disponibles concerne les composés du cobalt (II). Une synthèse figure en annexe de cet avis.

Le CIRC⁷ a classé les composés du cobalt (II) comme cancérigènes du groupe 2B (cancérigènes possibles pour l'homme).

Données relatives au cobalt dans les matériaux au contact des aliments

De faibles quantités d'oxyde ou de sulfate de cobalt sont utilisées dans l'industrie du verre et de la céramique afin de neutraliser la teinte jaune résultant de la présence de fer dans le verre, la poterie et l'émail. Des quantités plus importantes sont employées pour obtenir la couleur bleue dans ces produits (lignes directrices du Conseil de l'Europe sur les métaux et alliages utilisés comme matières destinées à entrer en contact avec les aliments du 13 février 2002).

Les matériaux et objets en céramique sont réglementés au niveau européen par la directive 84/500/CEE du 20 octobre 1984 transposée en droit français par l'arrêté du 7 novembre 1985 modifié relatif à la limitation des quantités de plomb et cadmium extractibles des objets en céramique. Cette réglementation fixe des limites de migration pour les éléments métalliques plomb et cadmium ainsi que des méthodes analytiques de contrôle. Les contrôles réglementaires des objets en céramique font l'objet d'un plan de contrôle annuel de la DGCCRF de ces deux éléments.

Actuellement, il n'existe pas de limite de migration spécifique (LMS) pour le cobalt dans les matériaux et objets en céramique. En revanche, pour les matériaux plastiques, la directive 2002/72/CE fixe une limite de migration spécifique totale [LMS(T)] pour le cobalt de 0,05 mg/kg.

En dehors de l'alerte des autorités allemandes et du seul résultat d'analyse produit (0,3 mg/l), il n'est pas reporté dans la littérature de cas de migration de cobalt à partir de matériaux en porcelaine au contact des aliments.

Cependant, l'Institut scientifique de santé publique belge a mené des essais de migration du cobalt à partir d'une centaine d'articles en céramique⁸ présents sur le marché (données non publiées). Les résultats ont mis en évidence des quantités de cobalt très variables et régulièrement supérieures à la limite de quantification (3 µg/l par ICP optique, selon la méthode prescrite par la directive 84/500/CEE).

5. CONCLUSION

Dans ce contexte et compte tenu de la toxicité du cobalt, il convient de rester vigilant sur la mise en évidence de nouveaux cas de migration.

⁶ EVM : Expert group on vitamins and minerals

⁷ Centre International de Recherche sur le Cancer

⁸ Aucune précision n'est disponible concernant la nature et la provenance des articles analysés, ni sur la présence ou non de vernis protecteur sur le décor.

L'Afssa estime qu'il serait souhaitable de réaliser des contrôles sur des récipients en céramique afin de mieux objectiver le risque de migration de cobalt qui permettraient de justifier et d'étudier les éléments pertinents pour définir une LMS.

Concernant les valeurs toxicologiques de référence applicables au cobalt et au vu du faible nombre d'études disponibles par voie orale, l'Afssa conclut que la dose journalière tolérable pourrait se situer entre 1,6 et 8 µg/kg p.c./j, pour les effets toxiques à seuil.

Cependant, les données de génotoxicité ne permettent pas d'exclure la possibilité d'effets toxiques sans seuil. En l'absence d'étude de cancérogenèse par voie orale, le seuil de préoccupation toxicologique pourrait être appliqué pour ce type d'effets.

Enfin, l'Afssa note que la migration de plomb (1,4 mg/l) est très proche de la limite maximale de migration pour les récipients de stockage ou de cuisson (1,5 mg/l).

Tels sont les éléments d'analyse que l'Afssa est en mesure de fournir en réponse à la saisine de la DGCCRF, de la DGS et de la DGAI concernant une demande d'appui scientifique et technique sur la migration de cobalt de plats à gratin en porcelaine destinés à entrer en contact avec des aliments.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Cobalt, porcelaine, céramique, migration.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ATSDR. 2004. Agency for Toxic Substances And Disease Registry. Toxicological profile for cobalt. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- CIRC. 2006. CIRC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 86. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide.
- Davis J.E., Fields J.P. 1958. Experimental production of polycythemia in humans by administration of cobalt chloride. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine (99): 493-495.
- Directive 84/500/CEE du Conseil du 15 octobre 1984 relative au rapprochement des législations des États membres en ce qui concerne les objets céramiques destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires.
- Directive 2002/72/CE de la Commission du 6 août 2002 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires.
- EFSA. 2009. Scientific opinion on the use of cobalt compounds as additives in animal nutrition. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP).
- EFSA, 2009. Assessment of the safety of cobalt(II) chloride hexahydrate added for nutritional purposes as a source of cobalt in food supplements and the bioavailability of cobalt from this source. EFSA Panel on Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS).
- EVM review of cobalt (Expert Group on Vitamins and Minerals). 2003.
- INRA/Afssa (2004). Etude de l'Alimentation Totale française (EAT1). Mycotoxines, minéraux et éléments traces. Institut National de la Recherche Agronomique, Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la pêche et des affaires rurales, 68p.

- INRS. 2000. Cobalt et composés minéraux. Fiche toxicologique N°128.
- Lison D., 2007. Cobalt Chapter 25. In: Handbook on the Toxicology of Metals (Third Edition). Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. and Friberg L.T. (Eds.), 511-528.
- Morin Y., Têtu A., Mercier G. 1971. Cobalt cardiomyopathy: clinical aspects. British Heart Journal (33)Suppl: 175-178.
- Pedigo N.G., George W.J., Anderson M.B. 1988. Effects of acute and chronic exposure to cobalt on male reproduction in mice. Reproductive Toxicology 2(1) : 45-53.
- Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.
- RIVM report 711701 25. 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.
- Stanley A.J., Hopps H.C., Shideler A.M.. 1947. Cobalt polycythemia relative effects of oral and subcutaneous administration of cobaltous chloride. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 66 (1) : 19.
- Thierse H.J., Gamerdinger K. Junkes C., Guerreiro N., Weltzien H.U. 2005. T cell receptor (TCR) interaction with haptens: Metal ions as non-classical haptens. Toxicology. 209 (2): 101-107.

ANNEXE

Données relatives à la toxicocinétique du cobalt

L'absorption gastro-intestinale du cobalt chez l'homme varie considérablement (de 18 à 97%) en fonction de la dose et de la forme chimique de cobalt. La biodisponibilité du chlorure de cobalt (II) est rapportée comme étant plus élevée que celles d'autres sels de cobalt.

Après une exposition orale chez l'animal, le cobalt est majoritairement retrouvé dans le foie et les reins. Sa demi-vie sanguine est d'environ 24h. Chez l'homme, quelle que soit la voie d'exposition, la majorité du cobalt est éliminée rapidement, principalement par les fèces, le reste étant éliminé dans les urines. Une faible proportion est excrétée lentement avec une demi-vie de l'ordre de plusieurs années (RIVM, 2001 ; INRS, 2000 ; ATSDR, 1992).

Données relatives aux effets toxiques du cobalt

Le cobalt métal est classé selon l'annexe 6 du règlement (CE) n°1272/2008⁹ comme sensibilisant et toxique pour l'environnement.

1. Cardiomyopathie et polycythémie

Dans les années 1960, des cardiomyopathies ont été rapportées chez des buveurs de bières, consommées en grandes quantités et dans lesquelles le cobalt, sous forme de chlorure de cobalt, était utilisé en tant qu'agent stabilisateur de mousse. Il a été calculé que ces individus ingéraient en moyenne de 0,04 à 0,14 mg de cobalt/kg/jour pendant des années (ATSDR, 2004). Le cobalt seul provoque des dommages au niveau du muscle cardiaque, alors que l'association du cobalt avec l'alcool réduit le débit sanguin vers le cœur provoquant ainsi une anoxie et des dommages cardiaques. Par ailleurs, d'autres facteurs comme une alimentation pauvre en protéines et des dommages cardiaques antérieurs liés à la consommation d'alcool, ont pu contribuer au développement de cardiomyopathies (Lison, 2007).

Chez l'animal, à forte dose, les sels de cobalt provoquent une polycythémie (augmentation de la masse érythrocytaire totale) chez le rat (dichlorure ou dinitrate de cobalt par voie orale ou parentérale), des modifications cardiaques (augmentation du poids du cœur, épanchement péricardique et modifications dégénératives du myocarde) chez le cobaye (sulfate de cobalt heptahydraté, voie orale, 20 mg/kg/jour pendant 5 semaines) et des altérations fonctionnelles et morphologiques de la thyroïde chez le cobaye et le rat (dichlorure ou oxyde de cobalt, INRS, 2000).

2. Génotoxicité

La génotoxicité du cobalt a récemment été révisée (CIRC, 2006; OMS, 2006).

⁹ Règlement (CE) No 1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.

Etudes in vitro

Les résultats d'essais réalisés avec des sels solubles de cobalt (II) (acétate, dichlorure et sulfate) ont démontré un fort potentiel mutagène dans les cellules mammifères, alors que la plupart des tests réalisés sur bactéries sont négatifs (CIRC, 2006).

Etudes in vivo

Plusieurs études ont montré que les sels de cobalt (dichlorure ou acétate) sont capables d'induire des altérations génotoxiques tels que des dommages à l'ADN, des mutations géniques, la formation de micronoyaux, des aberrations chromosomiques chez l'animal par voie orale ou parentérale.

Des souris mâles ayant reçu une unique dose de cobalt (sous forme de dichlorure de cobalt) de 0 ; 4,96 ; 9,92 ou 19,8 mg/kg de poids corporel ont montré une augmentation de façon dose-dépendante des pourcentages de cassures et d'aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse (EFSA, 2009).

Considérant les données disponibles dans la littérature, le document du RIVM indique qu'il peut être conclu que la plupart des essais de mutagénicité *in vitro* sur bactéries pour le cobalt et ses composés sont négatifs. Des résultats positifs ont été observés dans des études de dommages à l'ADN dans des cellules de mammifères (RIVM, 2001).

Dans son évaluation de 2006, le CIRC conclut que: « Les résultats de tests génotoxiques avec des sels de cobalt démontrent clairement leur potentiel mutagène ». Sur la base de données suffisantes sur des cellules somatiques chez l'animal, la Commission Européenne a classé le chlorure de cobalt(II) hexahydraté comme agent mutagène (Mutagène Catégorie 3, R68).

Certains composés du cobalt (dichlorure, sulfate, diacétate, nitrate, carbonate) sont classés préoccupants pour l'homme en raison d'effets mutagènes possibles, par l'Union Européenne (classification harmonisée, annexe 6 du règlement (CE) n°1272/2008).

3. Cancérogénicité

Il n'y a pas de données de cancérogénicité par voie orale pour les sels de cobalt. Les classements établis par le CIRC sont essentiellement basés sur des expositions par inhalation, les données disponibles reposant sur le suivi de travailleurs dans des usines de production du cobalt. Différentes études ayant porté sur des employés d'usines de production de métaux ont montré une augmentation du risque de cancer du poumon lié à l'exposition aux poussières de métaux contenant du cobalt et du carbure de tungstène (Lison, 2007 ; EFSA, 2009).

Le CIRC a ainsi classé en 1991 le cobalt et ses dérivés (alliages métalliques, composés du cobalt (II) et (III)) dans le groupe 2B (cancérogènes possibles pour l'homme). L'évaluation globale réalisée par le CIRC en 2006 a conclu que le cobalt métal (sans carbure de tungstène), le sulfate de cobalt, les sels solubles du cobalt (II) sont également des cancérogènes possibles pour l'homme alors que le cobalt métal au carbure de tungstène est classé dans le groupe 2A (probablement cancérogène pour l'homme).

Certains composés du cobalt (dichlorure, sulfate, diacétate, nitrate, carbonate) sont classés comme présumés cancérogènes pour l'homme par inhalation, par l'Union Européenne (classification harmonisée, annexe 6 du règlement (CE) n°1272/2008).

4. Reprotoxicité

Aucune étude chez l'homme portant sur les effets d'une exposition orale au cobalt sur la reproduction n'a été répertoriée (INRS, 2000).

Une dégénérescence et une atrophie testiculaires ont été observées chez le rat exposé à des doses de 13,3 à 58,9 mg de cobalt/kg/jour sous forme de chlorure de cobalt pendant 2 à 3 mois dans la nourriture ou l'eau de boisson, ou chez la souris exposée à 43,4 mg de cobalt/kg/jour sous forme de chlorure de cobalt dans l'eau de boisson pendant 13 semaines (ATSDR, 2004).

Le dichlorure de cobalt (rat, voie orale, 5,4 ou 21,8 mg/kg/jour du 14^{ème} jour de gestation jusqu'au 21^{ème} jour de lactation) induit une toxicité maternelle ainsi qu'un arrêt de croissance et/ou une baisse de survie des petits. Au contraire, des doses plus importantes (jusqu'à 100 mg/kg/jour) administrées du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation ne sont pas foetotoxiques ni tératogènes malgré une toxicité maternelle évidente. De même, aucun effet sur la croissance ou la létalité foetale n'est observé chez la souris (81,7 mg/kg/jour du 8^{ème} au 12^{ème} jour de gestation, INRS, 2000).

Certains composés du cobalt (dichlorure, sulfate, diacétate, nitrate, carbonate) sont classés comme présumés toxiques pour la fertilité humaine, par l'Union Européenne (classification harmonisée, annexe 6 du règlement (CE) n°1272/2008).

5. Effets sur le système immunitaire

Le cobalt semble fonctionner en tant qu'haptène¹⁰, comme le nickel, ce qui induit la formation d'anticorps contre des complexes cobalt-protéines (Thierse *et al.*, 2005). La réaction d'hypersensibilité la plus commune au cobalt est la dermatite allergique de contact (EFSA, 2009).

6. Effets sur la thyroïde

Une altération de la fonction thyroïdienne associée à une cardiomyopathie a été observée chez de forts consommateurs de bière, qui contenait du cobalt en tant que stabilisateur de mousse (ATSDR, 2004 ; EFSA, 2009).

Cobalt et Valeurs toxicologiques de référence

Trois valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont actuellement proposées pour les composés du cobalt par ingestion.

• VTR de l'ATSDR, reprise par l'EFSA

L'ATSDR considère qu'il n'existe pas à ce jour d'études chroniques suffisantes par voie orale pour le cobalt ou ses composés.

Les intoxications humaines par le sulfate de cobalt n'ont pas été retenues pour l'établissement d'un MRL (Minimal Risk Level) chronique en raison de l'imprégnation alcoolique concomitante.

Un MRL subaigu de **10 µg cobalt/kg/jour** a été établi sur la base d'une dose minimale avec effet observé (LOAEL) de 1 mg/kg/jour de cobalt administré (sous forme de chlorure de cobalt) par voie orale durant 22 jours à des volontaires (Davis et Fields, 1958). La polycythémie a été considérée comme paramètre le plus sensible. Un facteur de sécurité de 100 a été appliqué : 10 pour la variabilité inter-individuelle et 10 pour tenir compte du fait qu'il s'agit d'une LOAEL (ATSDR, 2004).

Le MRL est conforté par une étude de 8 semaines chez le rat par le chlorure de cobalt établissant une NOAEL (dose sans effet adverse observé) de 600 µg de cobalt/kg/jour (LOAEL de 1 mg/kg/jour) (Stanley *et al.*, 1947).

L'EFSA a retenu la valeur de l'ATSDR et a établi qu'un **apport journalier de 600 µg de cobalt** représente un risque minimal sur la base du MRL subaigu de 10 µg de cobalt/kg/jour pour un individu de 60 kg (EFSA, 2009).

L'Afssa estime qu'un facteur de sécurité aurait cependant pu être appliqué à la valeur de MRL de l'ATSDR pour tenir compte de l'extrapolation d'une exposition subaiguë à chronique. La valeur retenue dans les documents guide de REACH pour cette extrapolation est de 6, ce qui ramène la VTR à 100 µg de cobalt par jour (1,6 µg/kg/jour).

L'Afssa note par ailleurs que l'utilisation de l'étude chez le rat de Stanley *et al.* (1947) avec un facteur inter espèce de 4 (rat vers humain) et un facteur intra espèce de 10 conduit à une valeur finale de 16 µg de cobalt/kg/jour, proche de la valeur du MRL retenu. Un facteur de sécurité supplémentaire d'au moins 2 devrait toutefois être appliqué pour tenir compte du passage d'une exposition subchronique (90 jours) à chronique (vie entière). Ceci concourt à une valeur finale inférieure à 8 µg de cobalt/kg/jour (l'étude chez le rat a une durée de 56 jours).

• VTR du RIVM

La VTR proposée par le RIVM a été établie en 1991 à **1,4 µg cobalt/kg/jour**.

La dose journalière tolérable (DJT) est confirmée sur la base d'une LOAEL de 40 µg/kg/jour pour l'apparition d'une cardiomyopathie chez des buveurs de bière (Morin *et al.* 1971). Le rôle de l'alcool n'étant pas à exclure dans les effets observés, le RIVM estime que la LOAEL pour la population générale doit être plus élevée et qu'un facteur de sécurité de 3 pour la variabilité inter-individuelle est suffisant. Le facteur de sécurité appliqué est donc 30 (3 pour la variabilité inter-individuelle et 10

¹⁰ Haptène : molécule de faible poids moléculaire antigénique, capable d'être reconnue par le système immunitaire, mais non immunogène.

pour tenir compte du fait qu'il s'agit d'une dose minimale avec effet observé). Dans ces conditions, le RIVM considère que la DJT établie en 1991 peut être confirmée (RIVM, 2001).

- **VTR de l'EVM**

L'EVM propose une valeur guide sur la base des effets sur la spermatogenèse (chlorure de cobalt chez la souris pendant 13 semaines). Une LOAEL de 23 mg de cobalt/kg/jour a été établie (Pedigo *et al.*, 1988). Un facteur de sécurité de 1000 a été retenu (10 pour la variabilité inter-espèce, 10 pour la variabilité intra-espèce et 10 pour tenir compte du fait qu'il s'agit d'une dose minimale avec effet observé). La valeur guide établie est donc **23 µg de cobalt /kg/jour**.

L'Afssa considère que selon les documents techniques REACH, le facteur d'extrapolation d'un LOAEL vers un NOAEL devrait être 3 (ou 10), le facteur inter-espèce 7 (souris) et le facteur d'extrapolation d'une exposition subchronique à chronique de 2 et le facteur intra-espèce de 10, ce qui conduit à un facteur total de 1400 à 420. La valeur guide serait alors comprise entre 16,4 et 54,8 µg de cobalt/kg/j, soit 1 et 3,3 mg de cobalt/j.