

Recherche sur le béryllium : conférence internationale

8-11 mars 2005, Montréal, Canada

Cette conférence, organisée par l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST, Montréal, Canada) avec le soutien de partenaires comme le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, États-Unis) et le National Jewish Medical and Research Center (NJC, États-Unis), a accueilli près de 250 participants venus de 12 pays différents. Cette conférence fait suite à un premier colloque organisé sur le thème en 2000. Son objectif était de faire le point sur les dernières avancées en matière de prévention, dépistage, diagnostic et traitement de la béryllose chronique.

Organisée autour de huit sessions, cette conférence, d'une très grande richesse, a permis de regrouper les scientifiques les plus compétents sur le thème du béryllium. La participation de sept Français peut être notée (trois médecins de la Société Alcan utilisatrice de béryllium, un ingénieur du CEA-DAM, une chargée de mission de l'Unité de pathologie professionnelle de Bobigny et deux participants de l'INRS, auteurs de ce compte rendu).

Usages du béryllium, effets sur la santé, exposition et surveillance

Le conférencier principal **M.D. Hoover (National Institute for Occupational Safety and Health [NIOSH], États-Unis)** a fait le point sur « les propriétés et usages du béryllium ».

Le béryllium (Be) est un métal ubiquitaire, cancérigène (catégorie 2;R49 de la CEE – groupe 1 du CIRC), doté de caractéristiques physico-chimiques exceptionnelles, d'où une utilisation accrue de ce métal ces dernières années dans le domaine des nouvelles technologies et des industries de pointe, sous forme d'alliages, principalement avec le cuivre mais aussi l'aluminium. Aucun matériau de substitution de ces alliages n'existe vraiment ; la solution actuelle-

ment préconisée étant la diminution des concentrations en béryllium dans ces alliages. De nombreux secteurs industriels sont concernés, que ce soit l'aéronautique, l'aérospatiale, l'énergie nucléaire et l'armement, l'électronique, l'usinage et le soudage des alliages contenant du béryllium, les fonderies, les usines de recyclage des métaux mais aussi la fabrication de céramiques, d'articles de sport (clubs de golf), de matériel médical, d'amalgames et de prothèses dentaires.

« L'histoire de la béryllose » a été rappelée par **M. Rossman (University of Pennsylvania Medical Center, États-Unis)**.

Vers 1943, les premiers cas de béryllose d'origine professionnelle chez des travailleurs de l'extraction du béryllium ont été décrits aux États-Unis. Les premiers cas d'origine environnementale ont été quant à eux décrits chez des sujets habitant à proximité d'une usine d'extraction de béryllium. Les délais d'apparition de la béryllose chronique (CBD = Chronic Beryllium Disease) peuvent être très longs, de 40 ans après la première exposition ou même de 20 ans après cessation de l'exposition, voire très courts de l'ordre de 4 mois après le début de l'exposition. L'hypothèse d'un mécanisme immunoallergique de la CBD date de 1980, notamment avec la mise en évidence d'une hypersensibilité au béryllium ; en témoignent l'augmentation des cellules T CD4 positif pulmonaires, la positivité du test de prolifération lymphocytaire au béryllium (Be-LPT) chez tous les individus porteurs d'une béryllose chronique et l'indice de prolifération retrouvé au Be-LPT dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) très

F. PILLIÈRE*, R. VINCENT**

*Département Études et assistance médicales, INRS, Centre de Paris

**Département Métrologie des polluants, INRS, Centre de Lorraine

supérieur chez les sujets porteurs d'une béryllose chronique comparés à ceux sensibilisés au béryllium (BeS) mais non malades. L'utilisation du Be-LPT dans le sang périphérique a permis d'identifier certains secteurs industriels ou postes de travail jusqu'alors non suspectés d'exposer au béryllium (comme ceux de la maintenance et de l'entretien...) et d'aider au diagnostic de CBD chez d'anciens travailleurs et dans la population habitant au voisinage des usines de béryllium (aux États-Unis, 290 cas de CBD ont été diagnostiqués depuis 1990, alors qu'il n'y avait qu'un seul cas diagnostiqué par an avant cette date). Environ 136 000 travailleurs américains sont exposés au béryllium ; parmi ceux-ci, 5 % développeront une CBD soit 6 800 cas potentiels. Le professeur Rossman a, par ailleurs, précisé que le pourcentage de travailleurs exposés au Be, dont le Be-LPT sanguin est négatif mais dont le Be-LPT dans le LBA est positif, est inconnu.

L'intervention suivante de **R. Dweik (Cleveland Clinic Foundation, États-Unis)**, concernait « *le diagnostic et la gestion de la sensibilisation au béryllium et de la béryllose chronique* ».

L'orateur a souligné que les incertitudes sur ce sujet sont importantes, en rappelant que « *la moitié de notre connaissance médicale est fautive, le problème est de savoir quelle moitié* ». Le béryllium peut être responsable de la béryllose aiguë et de la béryllose chronique. Environ 10 % des sujets exposés seront sensibilisés au béryllium (avec un Be-LPT sanguin positif), environ 40 à 50 % de ces derniers développeront une béryllose chronique (soit 5 % des travailleurs exposés). En moyenne, 6 à 8 % par an des sujets BeS feront une béryllose chronique. En revanche, le pourcentage de sujets BeS qui négativeront leur test et ne développeront pas la maladie est inconnu. Même s'il n'est pas prouvé que l'arrêt de l'exposition au béryllium améliore la maladie ou ralentit sa progression, l'arrêt de l'exposition au Be est préconisé aux États-Unis chez les sujets sensibilisés avec un programme de surveillance comprenant une radiographie de thorax et des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 6 mois ; le traitement de la CBD (principalement à base de corticostéroïdes) étant préconisé en présence de signes cliniques et/ou d'anomalies des EFR.

Un des facteurs de risque reconnu de sensibilisation au béryllium est un facteur génétique : le facteur HLA-DPB1 ; en effet, 70 à 97 % des CBD sont porteurs du HLA-DPB1, versus 30 à 47 % chez les contrôles et 40 à 90 % chez les sujets BeS. En revanche, les facteurs qui déterminent le passage de la sensibilisation à la maladie ne sont pas connus (à noter le rôle protecteur suspecté du tabac).

Les examens complémentaires utiles dans le bilan d'une CBD sont la gazométrie artérielle (à la recherche d'une hypoxémie assez précoce), les EFR avec un

trouble ventilatoire obstructif (TVO) ou restrictif (TVR) ou les deux, la diffusion linéaire d'oxyde de carbone (DLCO) (normale ou diminuée), la radiographie du thorax (normale dans la moitié des cas), le scanner haute résolution (HRCT) (normal dans 25 % des cas), la bronchoscopie avec étude du LBA (prolifération lymphocytaire). Les critères diagnostiques de la CBD associent une sensibilisation au béryllium (Be-LPT sanguin ou dans le LBA positifs) et des anomalies histologiques (le plus souvent à type de granulome) à la biopsie pulmonaire.

M. Mroz (National Jewish Medical and Research Center [NJC], États-Unis) a présenté « *L'épidémiologie de la sensibilisation au béryllium et de la béryllose chronique* » et plus particulièrement les études récentes sur le sujet.

Dans les études de prévalence (1990-2004), le taux de sensibilisation varie de 2 à 9 % chez les travailleurs exposés au béryllium ; le rôle du niveau d'exposition y est soulevé, avec un risque accru de passage du statut de « sensibilisé » à la béryllose chronique maladie chez les plus exposés ; même constat de risque accru pour certains groupes de travailleurs (comme les mécaniciens). La durée et le mode d'exposition sont également des facteurs qui joueraient un rôle dans le passage du statut de BeS à CBD. Également non clairement défini, le niveau d'exposition à partir duquel une béryllose chronique peut se développer, bien que plusieurs auteurs aient montré qu'en dessous de 0,02 µg/m³, aucun cas de béryllose chronique n'avait été diagnostiqué. Devant ce risque suspecté même pour des expositions faibles, il est important de ne pas négliger certaines expositions jugées insignifiantes comme celle des personnels de bureau dans des entreprises utilisant du béryllium.

Concernant la sensibilisation au béryllium, elle peut apparaître dans les premiers mois suivant le début de l'exposition jusqu'à 40 ans après la première exposition ; il n'a pas été montré que la baisse des concentrations atmosphériques en Be est associée à une diminution du taux de sensibilisation, en revanche cette baisse serait associée à une diminution du pourcentage de sujets sensibilisés qui développeront une CBD.

Au total, la fréquence de la béryllose chronique chez les exposés varie de 0,8 à 11,8 % et le taux de la CBD parmi les sujets BeS varie de 27 à 100 % (14 % chez les travailleurs exposés peu de temps). Certains procédés ou postes de travail semblent plus à risque (céramistes, machinistes...). Le rôle de l'exposition cumulée, des voies d'exposition, de la nature des particules de béryllium en cause dans la genèse de la CBD est soulevé. L'auteur souligne que des concentrations inférieures à 0,1 µg/m³ peuvent entraîner des sensibilisations au Be et des bérylloses chroniques. Un abaissement de la TWA (valeur limite d'exposition sur 8 h) de l'ACGIH autour de 0,2 µg/m³ est en cours de discussion.

S. Laparé (Noranda-Falconbridge Inc., Toronto, Canada) a exposé « les mesures de prévention de l'exposition au béryllium dans les installations où ce produit est retrouvé ».

Les différentes étapes de prévention passent par l'inventaire des sources de béryllium (et notamment la reconstitution historique des process qu'il ne faut pas négliger), l'évaluation des dangers (avec l'importance de la spéciation, de la solubilité du composé, de la taille des particules), l'appréciation des niveaux d'exposition, et en particulier des expositions passées, mais également des expositions environnementales. Il faut prendre en compte toutes les voies d'exposition y compris la voie cutanée mais également des possibilités de re-suspension dans l'air de particules de Be déposées sur les surfaces (ne pas négliger les frottis de surface et l'évaluation des taux de déposition des poussières). En l'absence de relation dose-effet entre les concentrations de béryllium en masse et les BeS ou la béryllose chronique, il est nécessaire de s'intéresser à la taille, au nombre et à la surface des particules de Be, mais aussi à la spéciation et à la solubilité de ces mêmes particules dans les fluides biologiques. Différents protocoles de prélèvement et de mesurage du béryllium ont été présentés, ainsi que différentes mesures de prévention (élimination, substitution, modification du process, prévention collective et individuelle y compris protection cutanée, information, formation).

Le dernier intervenant de cette première session, **P. Henneberger (NIOSH, États-Unis)** a parlé de « la sensibilisation au béryllium et de la béryllose chronique », vues sous l'angle des processus de travail et des risques liés à l'exposition.

Les points traités ont été :

- les études sur les risques de BeS et de béryllose chronique en fonction du type d'industrie, des procédés de travail, des postes et des tâches ;
- les études sur la relation entre le niveau d'exposition au Be (mesurée en masse) et les effets (CBD ou BeS), avec une relation non toujours retrouvée et des bérylloses chroniques apparues à des concentrations inférieures à $0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3/\text{an}$ en exposition cumulée ;
- les moyens pertinents d'évaluation de l'exposition : le nombre de particules ultra-fines et la taille des particules seraient des paramètres parmi les plus prédictifs des effets délétères du béryllium (avec un risque accru de BeS et de béryllose chronique pour des particules inférieures à 3μ de diamètre) ;
- l'intérêt de la détermination de la contamination cutanée et du rôle de la protection cutanée pour prévenir la sensibilisation ;
- les études sur les « expositions sans risque », qui tendent à montrer qu'en dessous de $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de béryllium, aucun cas de sensibilisation n'a été retrouvé ;
- les études sur le passage de BeS à CBD, avec un taux de 6 à 8 % par an ;

- les facteurs de risque de BeS et de CBD, notamment certains procédés comme l'usinage ou certains facteurs génétiques.

Programmes de surveillance médicale

Le premier intervenant, **C. Schuler (NIOSH, États-Unis)** a présenté le programme de recherche du NIOSH sur le béryllium.

Ce programme a pour objectif de tenter de répondre aux différentes questions posées sur le sujet : Quelle est la meilleure façon de quantifier l'exposition au béryllium ? L'exposition cutanée est-elle liée à la sensibilisation au béryllium ? Quelle évolution clinique pour les salariés qui ont cessé d'être exposés au béryllium ? Certains sujets sont-ils plus susceptibles de développer une sensibilisation au béryllium ou une béryllose chronique ?

Pour y répondre, plusieurs études épidémiologiques ont été mises en place depuis 1992 dans différents secteurs industriels comme la fabrication de céramiques, de métaux et d'alliages contenant du béryllium, l'usinage de ces alliages comme le cuivre-béryllium. Dans ces secteurs, des taux de sensibilisation de l'ordre de 7 à 11 % et des fréquences de CBD voisines de 3 à 4 % sont observés. Dans l'étude de suivi de la cohorte 1992 (céramique), 15 % des sujets non sensibilisés le deviennent, 2/3 des sujets BeS développeront une béryllose chronique, soit au total en 2002 : 18 % de BeS de la cohorte originale et 18 % de bérylloses chroniques de la cohorte originale.

J.P. Robin (Noranda-Falconbridge Inc., Toronto, Canada) a donné un exemple de surveillance médicale mise en place dans l'industrie du recyclage.

Suite aux premiers cas décrits en 1998 de béryllose chronique, une évaluation des risques a été réalisée dans l'entreprise et un programme de surveillance médicale et d'hygiène mis en place; cette action comprend un interrogatoire médical et professionnel, une radiographie du thorax, des EFR, un examen clinique pulmonaire en présence de symptômes, la réalisation d'un test de sensibilisation au Be (Be-LPT) dans deux laboratoires différents, une évaluation clinique avec bronchoscopie et lavage en cas de tests Be-LPT positifs, la répétition du Be-LPT après 2 ans chez les sujets Be-LPT négatifs et le traitement précoce des bérylloses chroniques diagnostiquées. La mise en place de ce programme de surveillance s'est accompagnée d'une information collective, en particulier par groupe d'exposition, avec recueil du consentement éclairé du patient pour la réalisation du Be-LPT et les

investigations cliniques complémentaires; dans tous les cas ces examens ont été faits sur la base du volontariat, avec l'assurance de la confidentialité des résultats et ont été accompagnés d'un support psychologique. Faits intéressants constatés, sur les 170 Be-LPT faits avant embauche tous étaient normaux. Ce programme a nécessité la mise au point du BeLPT dans deux laboratoires au Québec (alors qu'ils n'étaient réalisés auparavant qu'aux États-Unis). La plupart des travailleurs sensibilisés ont été reclassés en zone moins exposée où les concentrations en Be sont inférieures à 0,01 µg/m³ (8h TWA). A noter 3 Be-LPT positifs qui se sont négativés après changement de poste de travail.

Un deuxième exemple de surveillance médicale mise en place par le ministère américain de l'Énergie (U.S. Department of Energy, DOE) a été exposé par **A. W. Stange (Oak Ridge Institute for Science and Education [ORISE], États-Unis)**.

Un programme de surveillance des travailleurs anciennement exposés et encore exposés a été mis en place. Son objectif était de diminuer le nombre de salariés exposés au Be, de faire l'inventaire des risques, de diminuer le niveau d'exposition au Be, et de mettre en place une surveillance médicale adaptée ; on compte au total 22 774 salariés surveillés en 2004 dans les différents sites du DOE aux États-Unis et 22 000 sujets anciennement exposés. Le constat de ces surveillances peut se résumer de la façon suivante : parmi les sujets sensibilisés, beaucoup développeront une beryllose chronique et ce pas uniquement à des postes bien identifiés comme exposant au béryllium. A l'avenir, ces surveillances épidémiologiques de salariés exposés devraient permettre de définir la fréquence optimale de réalisation du Be-LPT, la durée de cette surveillance et le taux de progression de la sensibilisation à la maladie. Le Be-LPT est utile pour la surveillance des salariés exposés avec sa haute valeur prédictive positive de beryllose chronique.

Béryllose chronique dans une perspective internationale et évaluation de l'exposition

L. Newman (NJC, États-Unis), a fait le point sur « l'étendue du problème : de la dissémination industrielle du béryllium de la maladie ».

Les industries sources d'exposition au Be, qu'il ne faut pas négliger parce qu'elles représentent « la face cachée de l'iceberg », comprennent les industries secondaires (excluant toutes celles où est produit le béryllium), notamment l'aérospatiale, les télécom-

munications, le nucléaire, le recyclage, l'usinage des métaux non ferreux et des alliages... mais également les expositions environnementales (à proximité des sites réhabilités préalablement contaminés avec du béryllium). Les groupes à risques à ne pas oublier comprennent les sous-traitants, les retraités, les salariés directement et indirectement exposés (y compris certains contrôleurs dans les entreprises).

Certaines formes de béryllium comme les sels, oxydes, alliages... ne doivent pas être négligées ; il en est de même des utilisations moins classiques (comme la fabrication de matériel de sport, de prothèses dentaires, de circuits électriques...).

Les données concernant les seuils d'exposition à partir desquels un CBD peut se développer ne sont pas stabilisées : la valeur seuil de 0,02 µg/m³ semble pouvoir être retenue (niveau très bas correspondant à des expositions environnementales).

La face cachée de l'iceberg, c'est aussi les erreurs diagnostiques comme les CBD prises pour des sarcoïdoses, voire des silicozes... mais aussi les berylloses chroniques survenant chez des sujets dont l'exposition a cessé depuis plusieurs années (avec des latences de plus de 20 ans, même si le Be-LPT sanguin et le Be-LPT dans le LBA étaient négatifs à l'arrêt de l'exposition). Autre inconnu, le délai d'apparition de la sensibilisation le plus souvent de 1 an, mais qui peut varier de 51 jours à quelques années (10 ans) voire 40 ans après la première exposition. Autre interrogation : le décalage entre les nombreux cas diagnostiqués de CBD aux États-Unis, Canada et Fédération de Russie et le peu de données dans les autres pays dans le domaine de la beryllose. L'auteur conclut « qu'il faut être très vigilant sur ce sujet, que de nombreuses inconnues persistent, que partout où une exposition au béryllium existe une maladie risque de survenir. Il est donc urgent de réduire le risque par des mesures de santé publique ».

La problématique du béryllium au Québec a ensuite été présentée par **L. Tremblay (Commission de la santé et de la sécurité du travail [CSST], Canada)**.

Le plan d'action de la CSST sur le béryllium a pour objectifs de mieux connaître la maladie, de prévenir l'atteinte de la santé des salariés exposés, de les informer, d'indemniser les travailleurs et de revoir les niveaux d'exposition considérés comme acceptables. Pour cela, plusieurs actions ont été réalisées : une évaluation des conditions de travail dans les secteurs où le Be est utilisé, des programmes de formation-information au travail, des mesurages atmosphériques, la mise au point du Be-LPT au Québec et la rédaction d'un guide pour les utilisateurs de ce test, l'élaboration d'outils de communication sur le sujet (disponibles à l'adresse www.inspq.qc.ca et www.csst.qc.ca). À ce jour au Québec, 70 travailleurs (sur 102 demandes) exposés au béryllium ont été indemnisés

soit pour une BeS, une CBD ou une béryllose infra-clinique) ; à noter 4 cas de BeS qui se sont négativées. Un abaissement de la valeur d'exposition sur 8 heures du Be à $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ est en cours de discussion avec les partenaires sociaux. La mise en place d'un site Internet spécialisé sur le béryllium est également en cours.

R. Vincent (INRS, France), a ensuite présenté un état des lieux « *des expositions professionnelles au béryllium en France* ».

En France la consommation de béryllium atteint quelques dizaines de tonnes par an. Ces dernières années 13 cas de maladies professionnelles liées au béryllium ont été reconnues. Courant 2003 et 2004, les utilisations industrielles pouvant générer une exposition professionnelle au béryllium et à ses composés ont été étudiées en France par le biais de deux enquêtes et l'analyse de la base de données COLCHIC. Une première enquête réalisée auprès des prothésistes dentaires fin 2003 - début 2004 a mis en évidence qu'environ 15 % des laboratoires utilisent encore des alliages au béryllium, alors que plus de 50 % en utilisaient à la fin des années 1980. Une seconde enquête a été menée auprès d'un échantillon représentatif de 4500 établissements appartenant à différents secteurs susceptibles d'utiliser du béryllium et ses composés. Les réponses, envoyées par plus de 30 % des établissements, indiquent des utilisations très variées et sporadiques notamment des alliages de cuivre et d'aluminium. Sur la base de ces enquêtes, le nombre de salariés potentiellement exposés au béryllium en France se situe entre 9 400 et 14 400. La majorité de ces salariés appartiennent aux entreprises de mécanique, de fonderies de métaux précieux, de bronze, de fabrication de moules dans la plasturgie. L'exploitation des données d'exposition au béryllium de la base COLCHIC, obtenues par prélèvements et analyse de l'air des lieux de travail, permet d'évaluer le risque pour chaque secteur d'activité. En couplant les résultats des enquêtes et les données de la base COLCHIC, il peut être estimé qu'environ 14 % des salariés sont exposés à des niveaux supérieurs à $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, VLEP-8 heures actuellement recommandée en France. En revanche, par rapport à la TLV-TWA-8 h de $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, préconisée depuis 2004 par l'ACGIH, 42,5 % des salariés seraient exposés à des concentrations atmosphériques en béryllium supérieures à cette valeur. Une campagne d'évaluation des expositions réalisée par les laboratoires interrégionaux de chimie des CRAM (Caisse régionale d'assurance maladie) est actuellement en cours. L'exposition sera mesurée par prélèvement et analyse de l'air des lieux de travail en intégrant la problématique des particules ultra-fines. Simultanément des mesures de contamination surfacique seront réalisées dans les établissements visités.

L'intervenante suivante, **E. Fireman (Tel-Aviv Medical Center, Israël)**, a présenté « *l'état des lieux de la recherche sur la béryllose en Israël de 1999 à 2004* ».

Les premiers cas rapportés de béryllose chronique datent de 2001. Depuis ces cas, les sujets pour lesquels un granulome pulmonaire avait été diagnostiqué et qui avaient eu une exposition au béryllium ont été revus ; parmi ces derniers, 3/14 ont été diagnostiqués béryllose chronique. Un programme de suivi des salariés exposés au béryllium a été entrepris depuis 2004 et comprend : la réalisation systématique d'un Be-LPT sanguin et d'un dosage des CD4/CD8 dans les crachats. La majorité (7/12) des salariés ayant un Be-LPT positif étaient des techniciens dentaires, d'où la mise en place d'un programme de surveillance spécifique des techniciens dentaires. Par ailleurs, l'utilisation du béryllium en Israël a été réglementée et les expositions au béryllium listées.

D.D. Thorat (Bhabha Atomic Research Center, Inde) a présenté un aperçu « *des mesures de contrôle relatives au béryllium et de l'évaluation des expositions dans une entreprise du secteur militaire de la recherche dans le domaine de l'aérospatiale en Inde* ». Les niveaux d'expositions au béryllium (mesurés entre 1991 et 2004) y étaient très faibles (moyenne géométrique entre $0,24$ et $0,44 \text{ ng}/\text{m}^3$ en fonction des sites), avec des concentrations urinaires moyennes de béryllium autour de $0,08 \mu\text{g}/\text{L}$.

J. Müller-Quernheim (Medical University of Freiburg, Allemagne) a parlé du « *diagnostic de la béryllose chronique dans des cohortes de patients souffrant de sarcoïdose* ». Il précise toutefois qu'il n'existe pas de production de béryllium en Allemagne, qu'aucun programme de surveillance des salariés exposés au béryllium n'a été mis en place, que les bérylloses chroniques ne sont que très rarement diagnostiquées et que le Be-LPT n'est pas utilisé en routine. La profession la plus à risque de béryllose chronique est celle de technicien dentaire.

A. Watterson (University of Stirling, Écosse) a dressé un aperçu historique des différentes initiatives de recherches internationales sur le béryllium des années 1940 à nos jours (en insistant sur les sens et non-sens, les conflits d'intérêt économique et politique sur le sujet...).

K. Creek (Los Alamos National Laboratory [LANL], États-Unis), enfin, a présenté les actions du Comité de santé et de sécurité sur le béryllium, dont elle est présidente. Ce comité (BMS) a été créé en 1990 pour améliorer et coordonner les activités sur le béryllium aux États-Unis et en Angleterre ; ce comité comprend des sous-groupes de travail (groupe exposition professionnelle et environnementale, groupe Be-LPT, groupe études épidémiologiques et études chez l'animal, groupe évaluation de la santé des travailleurs). Le BMS, transformé en BH&SC en 1995, comprend des industries du béryllium et des organismes de recherche (100 membres dont des industriels, hygiénistes, médecins, chercheurs, épidémiologistes, ...) (www.sandra.gov/BHSC).

Mesures de prévention de la sensibilisation au béryllium en hygiène industrielle

Le conférencier principal **M.D. Hoover (NIOSH, États-Unis)** a évoqué des lacunes importantes et des mesures à prendre en hygiène industrielle pour comprendre et prévenir la sensibilisation au béryllium et la béryllose chronique. Il a insisté sur la question de la bio-disponibilité du béryllium qui semble jouer un rôle non négligeable dans l'apparition de la CBD. En préambule plusieurs remarques ont été faites :

- la sensibilisation au béryllium peut survenir tant par voies cutanée qu'inhalatoire ;
- la béryllose chronique nécessite la persistance et la bio-disponibilité du béryllium au niveau du poumon ;
- la compréhension du mécanisme de la bio-disponibilité du béryllium est une étape clé dans la compréhension de la survenue d'une BeS ou d'une CBD ;
- la bio-disponibilité du béryllium dépend de la durée d'exposition, de la concentration et des propriétés physico-chimiques du béryllium (diamètre aérodynamique, solubilité, nombre et composition des particules, surface de celles-ci).

Un certain nombre de questions, qui restent à ce jour sans réponse claire, a été soulevé :

- Dans quelle mesure l'intensité de l'exposition et la durée de la bio-disponibilité au béryllium contribuent-ils à la sensibilisation au béryllium ou à la béryllose chronique ?
- Quel est le seuil d'exposition entraînant une sensibilisation ? Est-il le même que celui entraînant un granulome ?
- Quelle est la combinaison entre surface des particules, taux de dissolution et quantité de particules respirables déposées qui entraîne un re-largage suffisant d'ions béryllium pour activer les lymphocytes et induire une réponse granulomateuse ? Même question pour maintenir cette réponse ?
- Comment la dissolution intra-cellulaire des particules de béryllium modifie-t-elle la viabilité et le rôle des cellules présentatrices de l'antigène Be ?
- Comment et sous quelle forme les particules de béryllium pénètrent-elles l'interstitium alvéolaire ?
- Quel est le rôle de l'exposition cutanée ? Comment les particules ou les ions de béryllium pénètrent-ils l'épiderme et interagissent-ils avec les cellules immunologiquement actives ?
- Dans quel compartiment (interstitium pulmonaire, macrophages, ...) la dissolution du béryllium contribue-t-elle le plus au développement de la maladie ?
- Quel est le facteur d'exposition (pic d'exposition, moyenne, exposition cumulée...) le plus approprié

pour évaluer le risque de CBD ou de BeS ?

Plusieurs études sont en cours pour essayer de répondre à certaines de ces questions.

Pour conclure, quelques recommandations de l'intervenant :

- tant la voie inhalatoire que la voie cutanée doivent être prises en compte ;
- la mesure directe de la surface particulaire, dépendante de la morphologie de la particule, est nécessaire ;
- une meilleure compréhension de la relation taille-surface des particules, bio-disponibilité du béryllium et risque de BeS ou de CBD devrait permettre de définir des limites d'exposition les plus adaptées donc les plus protectrices.

L'exposé fait par **A.B. Stefaniak (NIOSH, États-Unis)** concernait la caractérisation des aérosols de béryllium dans une perspective de compréhension des expositions professionnelles. Actuellement l'exposition est caractérisée en déterminant une masse de béryllium en suspension dans l'air alors qu'il faudrait plutôt considérer les propriétés physico-chimiques des aérosols : taille des particules, surface spécifique, réactivité, nombre de particules dans l'aérosol. Les différentes techniques permettant de réaliser cette caractérisation, basées généralement sur la microscopie électronique à transmission couplée à la diffraction de rayons X, ont été exposées. La méthode de Brummer, Emmet et Teller (BET) utilisée pour mesurer la surface de particules par adsorption de gaz a été décrite. La prise en compte de la bio-disponibilité des particules de béryllium a été également abordée au travers de leur solubilité dans divers solvants y compris des fluides biologiques tel que le milieu fluide extracellulaire pulmonaire. Quelques études de cas ont été présentées à partir d'aérosols collectés dans l'industrie primaire de production du béryllium. La caractérisation des propriétés physico-chimiques des particules est techniquement réalisable en laboratoire et, compte tenu de la toxicité du béryllium, il semble nécessaire de s'orienter dans ce type de démarche pour caractériser les expositions professionnelles.

L'intervenant suivant, **G.A. Day (NIOSH, États-Unis)**, a fait le point sur le rôle de la peau en tant que voie d'exposition au béryllium.

L'absence de relation claire entre les expositions atmosphériques et la sensibilisation au béryllium, a permis de supposer que d'autres voies d'exposition (comme la voie cutanée) pourraient jouer un rôle. Les particules de moins de 1 μ sont susceptibles de pénétrer la couche cornée jusqu'au derme (ce d'autant que celle-ci est altérée) ; au delà de 4 μ , les particules ne pénètrent pas à travers une peau intacte. Chez la souris, une sensibilisation au béryllium a été induite après exposition par voie cutanée à des particules d'oxydes de béryllium ; le Local Lymph Nodal

Assay (LLNA), test de sensibilisation chez la souris est par ailleurs positif.

Dans toute situation industrielle, les particules ainsi que les aérosols de béryllium sont susceptibles de se déposer sur les surfaces et d'être en permanence remises en suspension. Les résultats des frottis de surface (au niveau du poste de travail, des EPI, de la peau du salarié) démontrent que la contamination est ubiquitaire ; même si les concentrations atmosphériques sont basses ($< 0,0056 \mu\text{g}/\text{m}^3$), les contaminations de surface peuvent être très importantes jusqu'à $77 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (moyenne à $0,95 \mu\text{g}/100\text{cm}^2$) ; même constat pour la contamination des gants où les concentrations maximales sont retrouvées dans les zones de production, mais aussi la contamination de la peau (cou, face...) ; une corrélation positive entre les concentrations de béryllium sur les surfaces et celles sur la peau démontre bien l'importance de la voie cutanée.

L'exposé de **M. Kent (Brush Wellmann Inc., États-Unis)** concernait l'utilisation de mesures adaptées visant à prévenir la béryllose chronique chez les travailleurs de la filière du béryllium.

Le message clé de l'intervenant pourrait se résumer ainsi : il n'y a pas de risque à produire, utiliser et recycler du béryllium ou des produits en contenant dès lors que l'on utilise des méthodes de prévention efficaces et adaptées. Ces méthodes ont prouvé leur efficacité et l'intervenant s'appuie sur les résultats d'une étude menée sur un site : le nombre de salariés sensibilisés (sur la base d'un BeLPT positif) y est nul alors qu'il était prévisible d'en observer un certain nombre si des mesures adaptées n'avaient pas été appliquées. Ces mesures adaptées comprennent l'évaluation qualitative des expositions, la formation des opérateurs, la communication dans l'entreprise, l'analyse des défaillances probables, la gestion des procédures de nettoyage des vêtements de travail, de décontamination, un seuil d'action correspondant à une exposition supérieure ou égale à $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$...

L'intervention de **R. Bistline (DOE, États-Unis)** concernait les différentes méthodes pour maîtriser l'exposition au béryllium lors de son utilisation et lors d'opérations de déclassement et de démantèlement d'installations ou de bâtiments contaminés.

L'exposé de cet intervenant concernait en fait le site de Rocky Flats aux États-Unis où la production d'objets en alliages au béryllium a cessé au début des années 90. Avant l'arrêt, le site était soumis à de strictes règles de prévention s'appuyant sur des seuils d'action atmosphérique et surfacique respectivement de $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et de $0,2 \mu\text{g}/100 \text{cm}^2$. Sur ce site, depuis 1984, ont été diagnostiqués 130 cas de CBD et

220 cas de sensibilisation. Le site est actuellement en cours de démantèlement. Il s'agit d'un vaste chantier nécessitant de traiter chaque équipement de manière spécifique : fixation des poussières par des vernis, mousses PUR, mise en œuvre de procédés humides. Ce chantier évoque par les procédures mises en œuvre un chantier de désamiantage.

L'exposé de **J. Martyny (NJC, États-Unis)** concernait le niveau d'exposition « sécuritaire » au béryllium lorsqu'il s'agit d'un retour au travail.

En s'appuyant sur les résultats de différentes études, le conférencier estime que pour réintégrer un travailleur sensibilisé au béryllium, il faut que l'exposition soit inférieure à $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Avant de réintégrer le salarié, il faudra par ailleurs s'assurer par plusieurs contrôles, du niveau d'exposition atmosphérique et de la contamination des surfaces qui devra être pratiquement nulle. Cette procédure de contrôle de l'exposition devra être réalisée fréquemment. Sous réserve que ces conditions soient respectées, il semble possible de réintégrer un salarié sensibilisé dans son poste de travail.

Mécanismes moléculaires et génétiques impliqués dans la béryllose chronique

La conférence principale de **L. Maier (NJC, États-Unis)** a fait le point sur « *la génétique du béryllium et l'immunologie* ».

Le béryllium est à l'origine de la prolifération lymphocytaire et des anomalies des lymphocytes T CD4 ; le nombre de cellules qui réagissent chez les sujets atteints de béryllose chronique est plus important que chez les sujets sensibilisés au béryllium ou chez les témoins. D'après plusieurs auteurs, il existe une association entre la béryllose chronique et le génotype HLA-DPB1^{Glu 69} ; ce dernier est retrouvé chez 83 à 97 % des sujets ayant une béryllose chronique selon les études, tandis qu'il est présent chez 30 à 45 % des témoins. Trente pour cent des sujets ayant une béryllose chronique sont homozygotes pour le gène *Glu 69*, tandis que 1 à 3 % des témoins le sont. D'autres profils HLA pourraient être liés à un risque accru de béryllose chronique (HLA-DPB1^{Glu71}). Le conférencier souligne cependant que l'utilisation de ces tests génétiques sur le lieu de travail pose des problèmes, en raison de leur faible valeur prédictive positive, de la faible sensibilité de ce marqueur (mauvais marqueur de dépistage précoce) et des problèmes éthiques.

Les deux interventions suivantes, celle de **D. Sawyer (National Institutes of Health [NIH] et National Institute of Allergy and Infections diseases [NIAID], États-Unis)** sur « l'apoptose des macrophages induite par le béryllium-ferritine » et celle de **M. Amicosante (Université de Rome, Italie)** sur « les interactions lymphocytes T-CMH* en présence de béryllium », ont permis de faire le point des différentes recherches dans ce domaine. Un constat commun : des niveaux très faibles de béryllium lié à la ferritine peuvent induire une prolifération lymphocytaire ; cette prolifération lymphocytaire liée aux sels de béryllium est nettement augmentée chez les sujets porteurs du HLA-DPB1 *Glu 69*.

A. Weston (NIOSH, États-Unis) a parlé des « études de la modélisation moléculaire et d'épidémiologie moléculaire de la béryllose chronique ».

Une association entre HLA-DPB1 *Glu69* et la CBD et/ou la BeS est retrouvée dans plusieurs études. Tous les allèles codant pour le *Glu69* ne sont pas égaux ; en terme de risque, l'augmentation de la charge négative sur la chaîne β des molécules de HLA-DPB1 semble liée au risque de progression de la sensibilisation vers la maladie ; c'est un des domaines de recherche actuelle.

D. Sawyer a poursuivi sur « le béryllium et le stress oxydatif ». L'auteur insiste sur la nécessité d'une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels le poumon développe un stress oxydatif, ce qui devrait permettre de nouvelles approches thérapeutiques pour ralentir la progression de la maladie et en diminuer la mortalité et la morbidité.

Nouvelles approches en matière de tests de surveillance médicale

La conférencière principale **K. Kreiss (NIOSH, États-Unis)** a précisé les perspectives sur les tests de surveillance médicale.

Après avoir retracé l'historique de la maladie, elle a insisté sur l'importance du port d'EPI pour diminuer le risque de sensibilisation au début de l'exposition : en 1998 le taux de sensibilisation était de 9,9 % ; avec la mise en place de nouvelles mesures de prévention individuelle en 2000-2004, il a baissé pour atteindre 1,1 % chez les nouveaux employés. La réalisation du test Be-LPT sanguin est utile dès la première année d'exposition, mais les résultats sont pour certains sujets instables, sans que l'on sache si pour ces derniers le risque de développer

une béryllose est le même que pour ceux dont le Be-LPT est positif de façon stable. Le Be-LPT a pour avantage d'être le test le plus prédictif d'une CBD, de permettre un diagnostic infraclinique et de repérer les endroits où des mesures de prévention doivent être prises. En revanche, la valeur prédictive du test au niveau individuel varie en fonction de l'usine, du process ; dans quelques cas les résultats du Be-LPT sont variables, témoin probable d'une réponse immunitaire inconstante. Il n'est pas prouvé que le dépistage change l'évolution naturelle de la maladie au niveau individuel.

D. Cragle (ORISE, États-Unis) a présenté le « test de transformation lymphocytaire induite par le béryllium ».

Réalisé depuis 1992 dans son laboratoire, ce test doit être fait dans les 24 heures suivant le prélèvement (en raison de la nécessité de travailler sur des cellules vivantes). Il est important de savoir que près de 5 % des Be-LPT réalisés sont considérés comme non satisfaisants, c'est-à-dire non interprétables (soit en raison d'une mort cellulaire importante, d'un fort coefficient de variation, ou de contrôles positifs répondant mal...). Une étude réalisée entre 1997 et 2004 met en évidence que le taux de concordance global interlaboratoires du Be-LPT est de l'ordre de 90 à 98 % ; si l'on ne tient compte que des tests anormaux, ce taux varie de 36 à 45 %. Ce laboratoire recommande que chaque personne testée bénéficie de deux tests, soit séquentiel si l'exposition est continue ou si l'exposition a cessé récemment, soit simultanément si l'exposition a cessé depuis longtemps ou s'il est difficile de refaire un test à distance.

« Les tests alternatifs de prolifération des lymphocytes utilisant la cytométrie de flux et le BrdU » ont été présentés par **T. Takaro (University of Washington, États-Unis)**. L'intérêt de ces nouveaux tests est de ne pas utiliser de radiomarquage, de permettre d'identifier le type de cellules répondant à la stimulation par le béryllium et d'intégrer des données mécanistiques et de cinétique.

Le « dosage de la néoptérine en tant qu'outil envisageable de diagnostic de la béryllose chronique » a été exposé par **P. Mroz (NJC, États-Unis)**. La néoptérine est produite par des lymphocytes et des macrophages activés par IFN- γ et des cytokines TH1. La néoptérine (stimulée par le béryllium) permet d'identifier 80 à 90 % des bérylloses chroniques, mais pas les sujets sensibilisés au béryllium ; utilisé en association avec le Be-LPT sanguin, ce dosage permettrait de différencier les sujets sensibilisés des sujets malades. Permettant de limiter le recours à la bronchoscopie avec étude du LBA, il serait bien corrélié à la sévérité et à l'importance de la progression

de la maladie et permettrait d'augmenter la sensibilité du Be-LPT.

Table ronde sur la communication des risques, l'information, la formation

Une table ronde a eu lieu sur « *la formation : un outil efficace permettant l'application pratique des données les plus récentes sur le béryllium par la communication des risques et la participation des parties prenantes* ». Cette session a permis à différents intervenants du DOE (ministère américain de l'Énergie), de l'Université de Washington (États-Unis) et des Pacific Northwest National Laboratories (États-Unis) de présenter leur stratégie de communication sur le sujet.

Communications orales

L. Welch (Center to Protect Workers' Rights, États-Unis) a présenté les résultats d'une étude concernant les taux de sensibilisation au béryllium et de CBD parmi les ouvriers de la construction des trois sites du département de l'énergie américain. L'étude menée sur un échantillon de 3842 travailleurs montre que le taux de travailleurs sensibilisés est de l'ordre de 2 %, tandis que 5 cas de CBD sont observés.

L'intervention de **F. Labrèche (Direction régionale de santé publique de Montréal et de Laval, Québec, Canada)** concernait la présentation des résultats d'une étude d'évaluation des expositions menée dans 123 établissements de 2001 à 2003. En premier lieu des prélèvements surfaciques et de poussières sédimentées ont été réalisés. Si les concentrations étaient supérieures à 0,2 µg/100 cm² pour les prélèvements surfaciques et de plus de 10 ppm pour les poussières sédimentées, des mesures d'exposition des travailleurs étaient alors réalisées. Les mesures ont été effectuées dans des établissements utilisant des alliages non-ferreux et des fonderies. Les résultats indiquent que 47,7 % des expositions sont supérieures à 0,2 µg/m³ alors que 6,8 % des expositions sont supérieures à 2 µg/m³. Les expositions les plus fortes ont été mesurées dans des fonderies et dans l'industrie de production de l'aluminium.

Y. Thomassen (NIOH, Norvège) a présenté les résultats d'une étude menée dans le secteur de la production de l'aluminium. La bauxite contient des traces de béryllium (0,1 à 4 ppm) qui lors du processus d'électrolyse vont réagir avec d'autres composés et notamment le fluor de la cryolithe. Les mesures réalisées sur différents sites de production mettent en évidence des expositions supérieures à celles qui pourraient être estimées en se basant sur la concentration initiale en béryllium dans la bauxite. Dans les unités d'électrolyse, les expositions varient de 0,001 à 0,337 µg/m³ de béryllium avec des aérosols majoritairement constitués de particules ultra-fines. Les composés solubles à 80 % dans l'eau sont généralement des dérivés fluorés du béryllium.

P. Brousseau (Biophage Pharma inc., Canada) a présenté l'expérience québécoise concernant la fiabilité du test de transformation lymphocytaire au béryllium (Be-LPT). Une étude a été faite pour permettre d'harmoniser les pratiques du Be-LPT, actuellement réalisé dans deux laboratoires québécois, à partir d'un échantillon de 500 Be-LPTs ; elle comprend une évaluation de la variabilité et de la cohérence dans l'interprétation des résultats (normaux, limites, anormaux) et une étude de la reproductibilité intra-laboratoire des résultats pour le même travailleur prélevé à différents moments. Les méthodes utilisées dans ces deux laboratoires sont totalement harmonisées (en utilisant le LAV** ou l'index de stimulation (SI)). Il existe un très fort niveau de concordance dans l'interprétation des résultats avec 81,9 % de résultats concordants en utilisant le SI entre les deux laboratoires (discordance dans 1 % des cas ; doute dans 18 %). En utilisant le LAV, le niveau de concordance est moins bon (60 %), avec une discordance totale des résultats dans 10 % des cas. Quant à la reproductibilité des résultats intra-laboratoire (le même travailleur testé plusieurs fois), elle est bonne (concordance totale 86 % avec une discordance dans 2 % des cas).

La présentation de **C. Dion (IRSST, Canada)** concernait une étude actuellement en cours sur l'analyse des facteurs déterminants pour mesurer l'exposition professionnelle au béryllium. Différentes méthodes de prélèvement des aérosols (cassette fermée, IOM Sampler, Cyclone) et des impacteurs (Sierra, Moudi, QCM) seront testés dans une vingtaine d'établissements. Les premiers résultats issus de mesures effectuées dans l'industrie de l'aluminium mettent en évidence des différences d'une méthode à l'autre mais indiquent cependant la même tendance. Des résultats supplémentaires viendront prochainement compléter cette étude.

**LAV : Least absolute values.

Conclusion

Cette conférence a permis de faire le point sur un sujet complexe et sur des questions qui restent non résolues, notamment celles de l'interprétation du Be-LPT (valeur prédictive, problèmes de reproductibilité des résultats entre laboratoires...). Particulièrement étudié en Amérique du Nord, où se trouvent le plus de salariés exposés, ce sujet l'est moins en Europe, y compris en France. Les expositions potentielles y sont probablement sous-estimées voire méconnues ; en attestent, en particulier, le peu de publications françaises et le peu de questions posées à l'INRS. Les principales actions de l'INRS et des CRAM concernant le risque lié à l'exposition au béryllium sont présentées dans l'encadré ci-contre.

EXPOSITION AU BÉRYLLIUM Principales actions de l'INRS et des CRAM

- Mise à jour de la fiche toxicologique sur le béryllium (*à paraître fin 2005*);
- Réalisation d'une campagne d'évaluation des expositions par les laboratoires interrégionaux de chimie des CRAM avec des prélèvements et analyses de l'air des lieux de travail en intégrant la problématique des particules ultra-fines; simultanément des mesures de contamination surfacique seront réalisées dans les établissements visités ;
- Publication d'un article sur le test de transformation lymphocytaire (Be-LPT) dans ce numéro des DMT (*pp. 323-326*).
- Mise à jour de la fiche d'allergologie-pneumologie consacrée à la béryllose pulmonaire d'origine professionnelle (*en cours de réalisation et à paraître dans le prochain numéro de la revue*).

Les communications présentées à cette conférence peuvent être consultées sur le site :
<http://www.irsst.qc.ca/fr/programme-preliminaire.html>