

## Factsheet

### Bérylliose

**Dr Irène Kunz, Dr Marcel Jost**

Les milieux industriels utilisent le béryllium de manière croissante. Des alliages à base de cuivre, d'aluminium, de nickel, de magnésium et de fer peuvent contenir du béryllium. Le recours au béryllium est fréquent dans les articles électriques et électroniques. Cependant, le béryllium est également utilisé dans les laboratoires de technique dentaire, dans la fabrication de montres et de bijoux, dans l'industrie aéronautique et dans celle de l'armement ainsi que dans les fonderies et les fabriques de métaux précieux. D'autres secteurs concernés sont représentés par la céramique industrielle et par l'industrie nucléaire par exemple.

C'est dans le contexte de la fabrication de lampes fluorescentes aux Etats-Unis, dans les années 40 du siècle dernier, que l'attention s'est portée sur la problématique de l'utilisation du béryllium. Le béryllium peut conduire à une trachéo-bronchite aiguë, toxique et irritative, ou à une pneumopathie. La bérylliose chronique est une granulomatose multisystémique causée par une sensibilisation de type retard, qui se manifeste avant tout au niveau des poumons; elle ne se différencie pratiquement pas de la sarcoïdose d'un point de vue clinique. Les paramètres suivants ont un caractère déterminant sur le plan du diagnostic différentiel: anamnèse professionnelle, preuve documentée d'une exposition au béryllium, image histopathologique analogue à celle de la sarcoïdose avec granulomes pulmonaires sans caséification, mise en évidence d'une sensibilisation de type retard au béryllium grâce au test de prolifération des lymphocytes activés (BeLPT). Le béryllium peut également être à l'origine de manifestations cutanées, qu'il s'agisse de granulomes spécifiques ou d'un eczéma de contact. Jusqu'à ce jour, le béryllium et ses composés ont été considérés comme des substances cancérigènes de catégorie 2 et mentionnés comme tels dans la liste des valeurs limites d'exposition professionnelle. À partir de 2011, le béryllium appartiendra à la catégorie C1 des substances cancérigènes ou, en d'autres termes, à celle des substances que l'on sait être cancérigènes pour l'homme.

Une étude parue en 2012 a eu pour objet la relation entre une exposition au béryllium et l'apparition d'une sensibilisation au béryllium ou d'une bérylliose. Sur un collectif de 291 travailleurs, 264 ont pris part à l'étude; une sensibilisation au béryllium a été observée chez 9,8 % (26/264) des travailleurs, dont six présentaient une bérylliose (2,3 %, 6/264). L'apparition d'une sensibilisation était associée avec la concentration de béryllium, l'apparition d'une bérylliose avec l'exposition cumulative au béryllium (Schuler C.R. et al.).

Une étude de l'industrie des armes nucléaires des Etats-Unis parue en 2011 a examiné les liens entre l'exposition au béryllium, les facteurs génétiques et l'apparition d'une sensibilisation au béryllium et une bérylliose (Van Dyke M.V. et al.). Dans un modèle

multivariant, l'OR pour une sensibilisation au béryllium et la béryllose en combinaison avec le génotype DPβE69 était de 6,06 et pour des expositions (valeur moyenne sur tout le temps de travail) de plus de 0,1 µg/m<sup>3</sup> de 3,98; pour les travailleurs présentant les deux facteurs de risque, l'OR était de 24,1. Il est donc possible d'en conclure que le génotype DPβE69 et de fortes expositions au béryllium contribuent au développement d'une sensibilisation au béryllium et d'une béryllose chronique.

Un éditorial de K. Kreiss de 2011 a fait également référence à la signification de la sensibilisation cutanée vis-à-vis du béryllium et de l'importance d'une protection cutanée pour la prévention d'une sensibilisation au béryllium.

## **Tableau clinique de la béryllose**

Le tableau clinique de la béryllose a été décrit aux USA dès les années 40 du siècle dernier sur la base d'expériences recueillies dans l'industrie des lampes à fluorescence. Des bérylloses ont été aussi observées parmi les personnes habitant à proximité de ces fabriques - à une époque récente également.

La béryllose chronique ressemble beaucoup à la sarcoïdose ; en effet, ces deux maladies ont une clinique, des fonctions pulmonaires ainsi qu'une histologie analogues. La béryllose chronique ne peut toucher que les poumons. L'on observe aussi des bérylloses systémiques avec atteinte du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques, du myocarde, de la musculature, des reins, du pancréas, des os et de la peau. Toutefois, aucune atteinte oculaire n'a été observée dans le cas de la béryllose. De manière générale, la béryllose chronique se manifeste de manière insidieuse au fil des mois et des années par les symptômes suivants : dyspnée d'effort, toux irritative et fatigue. Sur un plan radiologique, des opacités micro-nodulaires – dont le degré d'importance est variable – sont mises en évidence. Un trouble ventilatoire restrictif ou obstructif ainsi qu'un trouble de la diffusion peuvent être décelés grâce à l'examen de la fonction pulmonaire. Sur un plan histologique, des granulomes sans caséification sont identifiés comme dans une sarcoïdose.

Généralement, un temps de latence de 10 ans s'écoule avant que la maladie ne se manifeste. Des cas de béryllose qui sont documentés ne sont apparus sur le plan clinique qu'après une période d'exposition dépassant 30 ans. La béryllose apparaît fréquemment après l'âge de 40 ans, au contraire de la sarcoïdose qui affecte souvent des sujets jeunes. Pratiquement, les femmes sont aussi souvent touchées que les hommes. Le lavage broncho-alvéolaire révèle un accroissement des lymphocytes, et, en particulier, des cellules CD4 (lymphocytes T helper), le quotient CD4/CD8 étant élevé. Il arrive que des troubles métaboliques, tels qu'une hyperuricémie, une hypercalcémie et/ou des lithiases urinaires se manifestent comme lors d'une sarcoïdose.

La béryllose chronique évolue de manière variable. Dans certains cas, une insuffisance respiratoire chronique se développe, dans d'autres, l'état des personnes concernées se stabilise. Fréquemment, une prophylaxie d'exposition peut conduire à un équilibre de la situation. Une étude récente a démontré qu'un traitement à base de corticostéroïdes pouvait amender la symptomatologie, améliorer la fonction pulmonaire et les signes d'activité radiologique et faire diminuer le taux d'enzyme de conversion de l'angiotensine (angiotensin converting enzyme [ACE]).

## Diagnostic

Le diagnostic d'une beryllose chronique repose sur trois piliers fondamentaux:

- Anamnèse professionnelle et analyse du poste de travail avec exposition documentée au beryllium
- Tableau clinique, radiologique et histologique semblable à celui d'une sarcoïdose
- Mise en évidence d'une sensibilisation au beryllium par le biais du test de prolifération des lymphocytes activés par le beryllium (BeLPT) réalisé de préférence par deux laboratoires différents et expérimentés en la matière.

Anamnèse professionnelle et documentation de l'exposition : Une anamnèse professionnelle devrait toujours être recueillie lorsqu'on diagnostique une sarcoïdose; en effet, le beryllium est utilisé de plus en plus dans le secteur industriel. Dans ce contexte, il faut veiller tout particulièrement à enregistrer et à analyser les travaux faisant appel à des alliages de cuivre et de beryllium, les activités de dentisterie, de fabrication de montres, de bijoux ou d'ordinateurs, le traitement des métaux précieux, les activités de l'industrie aéronautique et du secteur de l'armement.

Test de prolifération des lymphocytes activés par le beryllium (BeLPT): Le diagnostic de beryllose requiert un test positif de prolifération des lymphocytes activés par le beryllium émanant de deux laboratoires indépendants l'un de l'autre. En Suisse, ce test particulier peut être réalisé par l'Institut de santé au travail (IST) de Lausanne. La sensibilité du BeLPT est très élevée par définition; en effet, un résultat négatif exclut le diagnostic d'une beryllose chronique. La littérature fait état d'un taux de faux positifs variant entre 0 et 3.35%. Un large recours au BeLPT chez des travailleurs exposés au beryllium - mais en bonne santé - a révélé une prévalence de 2% à 15%. Toutefois, chez les travailleurs sensibilisés, une beryllose chronique ne se développe pas dans tous les cas. Diverses études ont révélé qu'une beryllose chronique se manifestait à la longue chez un tiers, voire chez la moitié des travailleurs investigués.

Les tableaux cliniques de la sarcoïdose et de la beryllose présentent de grandes analogies ; de ce fait, il est permis de se demander si le diagnostic de sarcoïdose ne masque pas celui de beryllose dans un certain nombre de cas. Dans le cadre d'une étude prospective, J. Müller-Quernheim a recherché une exposition au beryllium chez des patients souffrant d'une sarcoïdose. Le diagnostic d'une beryllose chronique a été posé chez les patients parmi lesquels une exposition à cette substance avait été documentée et chez lesquels le BeLPT avait permis de démontrer une sensibilisation au beryllium. Dans cette étude, le diagnostic de sarcoïdose remplaçait celui de beryllose chez 34 patients parmi les 84 qui avaient été analysés. La beryllose apparaissait le plus souvent chez les personnes travaillant dans des laboratoires de dentisterie.

## Mesures préventives de médecine du travail chez les personnes exposées au beryllium

Dans le cadre des mesures de prévention relevant de la médecine du travail, la Suva a mis sur pied un programme d'examens destinés aux travailleurs exposés au beryllium. Ces investigations comprennent un examen clinique auquel s'ajoutent un examen de la fonction pulmonaire et une radiographie du thorax. En outre, ces sujets bénéficient d'un biomonitoring avec dosage urinaire du beryllium. Un screening médical régulier comprenant également une radiographie du thorax semble être justifié - si l'on en croit des études récentes qui

démontrent les avantages découlant d'un traitement à base de corticostéroïdes en cas de berylliose avérée.

Est-il indispensable que les travailleurs exposés au beryllium subissent régulièrement des tests de prolifération des lymphocytes activés par le beryllium (BeLPT) ? Cette question suscite des controverses. Il est vrai que des travaux publiés dernièrement démontrent que seul un tiers des travailleurs présentant un BeLPT positif développent une berylliose chronique ; dès lors, il faut se demander quelles conséquences sont à tirer d'un test positif. Rendre une décision d'invalidité à l'égard des travailleurs exposés au beryllium serait dommageable à 2/3 d'entre eux ; en effet, ceux-ci auraient à subir inutilement les conséquences sociales, financières et psychologiques qu'entraînerait la perte de leur emploi et l'arrêt de leur activité professionnelle. En conclusion, l'on ne peut encore - à l'heure actuelle - donner de réponse claire et définitive à la question de la pertinence d'un screening systématique des travailleurs exposés à l'aide du BeLPT, les données des études à disposition étant insuffisantes à cet égard.

## **Résumé**

Jusqu'à ce jour, seuls quelques travailleurs avec suspicion de berylliose ont été annoncés à la Suva. Il convient de recueillir une anamnèse professionnelle détaillée des patients chez lesquels une sarcoïdose a été diagnostiquée. Les personnes présentant une suspicion d'une exposition professionnelle au beryllium devraient faire l'objet d'une déclaration à la Suva ; ainsi, les investigations destinées à mettre en évidence la présence d'une maladie professionnelle et à éclaircir la question de l'aptitude au travail pourraient être menées.

## **Bibliographie complémentaire**

Kreiss K.: Beryllium: a paradigm for occupational lung disease and its prevention; *Occup Environ Med* 2011; 68: 787-788

Kreiss K. et al.: Epidemiology of Beryllium sensitization and disease in nuclear workers; *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 985-991

Maier L.A. et al.: Recent Chronic Beryllium Disease in Residents Surrounding a Beryllium Facility; *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1012-1017

Marchand-Adam S. et al.: Short- and long-term response to corticosteroid therapy in chronic beryllium disease; *Eur Respir J* 2008; 32: 687-693

Müller-Quernheim J. et al.: Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients; *Eur Respir J* 2006; 27: 1190-1195

Newman L.S. et al.: Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease. Re-examination of disease definition and natural history; *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1479-1486

Newman L.S. et al.: The natural history of beryllium sensitization and chronic beryllium disease; *Environ Health Perspect* 1996; 104: Suppl. 5, 937-943

Park J.Y. et al.: Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 2: validation of historical exposures; *Scand J Work Environ Health* 2012; 38: 259-269

Rossmann M.D.: Justification for screening for chronic beryllium disease: closer to reality; *Eur Respir J* 2008; 32: 543-544

Schuler C.R. et al.: Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 3: exposure-response among short-term workers; *Scand J Work Environ Health* 2012; 38: 270-281

Sood A. et al.: Variable response to long-term corticosteroid therapy in chronic beryllium disease; *Chest* 2004; 126: 2000-2007

Stange A.W. et al.: The Beryllium Lymphocyte Proliferation Test: Relevant issues in beryllium health surveillance; *Am J Ind Med* 2004; 46: 453-462

Van Dyke M.V. et al.: Exposure and genetics increase risk of beryllium sensitisation and chronic beryllium disease in the nuclear weapons industry; *Occup Environ Med* 2011; 68: 842-848

Vincent R. et al: Occupational Exposure to Beryllium in French Enterprises: A Survey of Airborne Exposure and Surface Levels; *Ann Occup Hyg* 2009; 53: 363-372

Virji M.A. et al.: Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 1: historical exposure reconstruction; *Scand J Work Environ Health* 2012; 38: 247-258