



HAL
open science

Béryllose pulmonaire chronique : à propos de 12 cas et rôle du médecin du travail dans différentes situations d'approche du diagnostic

Florence Vicari

► **To cite this version:**

Florence Vicari. Béryllose pulmonaire chronique : à propos de 12 cas et rôle du médecin du travail dans différentes situations d'approche du diagnostic. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01779115

HAL Id: dumas-01779115

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01779115v1>

Submitted on 26 Apr 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 32

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Béryllose pulmonaire chronique : à propos de 12 cas et
rôle du médecin du travail dans différentes
situations d'approche du diagnostic

Présentée et soutenue publiquement
le 24 mars 2017

Par

Florence VICARI

Née le 9 mai 1986 à Nice (06)

Dirigée par M. Le Professeur François Guillon, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Pascal Andujar, PU-PH Président

Mme Le Docteur Mireille Matrat, PH

M. Le Docteur Michel Klerlein, médecin du travail



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A Monsieur le Professeur François Guillon, directeur de thèse, pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce sujet et en acceptant de l'encadrer. Un grand merci également pour toutes les connaissances et les précieux conseils que vous m'avez apportés tout au long de mon internat et qui laisseront une empreinte certaine sur la pratique future de mon métier de médecin du travail.

A Monsieur le Professeur Pascal Andujar, qui me fait l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de mon respect et de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Mireille Matrat, qui me fait l'honneur de juger cette thèse. Je vous prie d'accepter mes remerciements et ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Michel Klerlein, qui me fait l'honneur de juger cette thèse. Je vous en remercie sincèrement ainsi que pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées lors de mon stage réalisé au sein de votre service.

A Madame Aïcha El-Khatib, qui m'a épaulée à plusieurs reprises pour ce travail et pour toutes les discussions professionnelles ou personnelles que nous avons partagées ensemble.

Au Dr Diane Godeau, pour ta relecture et tes conseils.

A mon mari, Gabriel, pour ton aide au quotidien, ta confiance, ta présence réconfortante et ton soutien indéfectible.

A mes enfants, Clément et Valentine, mes petits lutins que je remercie pour leur patience pendant ces heures de travail.

A mes parents, Martine et Olivier, pour m'avoir toujours conseillée et soutenue constamment au cours de mes études.

A ma famille et belle-famille, pour votre présence toujours chaleureuse.

Tables des matières

REMERCIEMENTS	3
TABLES DES MATIERES	4
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
1 INTRODUCTION.....	10
2 GENERALITES.....	11
2.1 LE BERYLLIUM ET SES COMPOSES.....	11
2.1.1 Découvertes, sources et extraction.....	11
2.1.2 Caractéristiques physico-chimiques.....	12
2.1.3 Applications.....	12
2.2 SOURCES D'EXPOSITIONS AU BERYLLIUM	13
2.2.1 Exposition environnementale	13
2.2.2 Exposition professionnelle	14
2.3 EPIDEMIOLOGIE	16
2.4 CINETIQUE DU BERYLLIUM	18
2.5 TOXICITE DU BERYLLIUM.....	19
2.5.1 Pathogénie.....	19
2.5.2 Bérylliose aiguë	21
2.5.3 Sensibilisation au béryllium.....	22
2.5.4 Bérylliose pulmonaire chronique	22
2.5.4.1 Tableau clinique	22
2.5.4.2 Examens paracliniques	23
2.5.4.3 Diagnostic positif.....	28
2.5.4.4 Diagnostic différentiel	30
2.5.4.5 Traitement.....	31
2.5.5 Effets tératogène et cancérogène.....	31
2.6 FACTEURS DE RISQUES DE DEVELOPPER UNE BERYLLIOSE.....	33

2.6.1	Facteurs de risques liés au type de poste de travail et aux procédés industriels	33
2.6.2	Facteurs de risque liés à la nature physico-chimique du béryllium et de ses composés.....	34
2.6.3	Facteurs de risque liés au niveau et à la durée d'exposition	35
2.6.4	Facteurs de risque liés à la prédisposition génétique de l'individu	36
2.7	REGLEMENTATIONS ET RECOMMANDATIONS.....	36
2.7.1	Valeurs de référence d'exposition	36
2.7.2	Prévention technique.....	38
2.7.3	Prévention et surveillance médicales	39
2.7.4	Réparation.....	42
3	MATERIELS ET METHODES	44
3.1	MATERIEL DE L'ETUDE.....	44
3.2	METHODE.....	44
4	RESULTATS	46
4.1	TABLEAUX RECAPITULATIFS	46
4.1.1	Tableau concernant la symptomatologie.....	46
4.1.2	Tableau concernant les examens complémentaires.....	48
4.1.3	Tableau concernant l'exposition	51
4.2	RESULTATS SELON LES AXES D'ETUDE	52
4.2.1	Premier axe	52
4.2.2	Second axe.....	53
4.3	MODES DE PRESENTATION DE LA MALADIE.....	54
5	DISCUSSION.....	57
5.1	ETUDE DESCRIPTIVE DES 12 CAS.....	57
5.1.1	Eléments cliniques et paracliniques	57
5.1.2	Eléments professionnels	59
5.2	ROLE DU MEDECIN DU TRAVAIL DANS DIFFERENTES SITUATIONS D'APPROCHE DU DIAGNOSTIC	60
5.2.1	Cas de l'exposition connue dans l'entreprise	61
5.2.2	Recherche d'une exposition face à un salarié malade.....	67
5.2.3	Redressement d'un diagnostic de sarcoïdose.....	69

6	CONCLUSION.....	71
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	73
	ANNEXES	79

Liste des figures

Figure 1 : Mécanisme de la réponse immunitaire à la présence de béryllium	20
Figure 2 : Aspect tomodensitométrique en verre dépoli de la béryllose pulmonaire chronique	24
Figure 3 : Aspect histologique de granulomes péribroncho-vasculaires dans la béryllose pulmonaire chronique	26

Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre de cas de bérylloses reconnus par la CNAM	18
Tableau 2 : Tableau récapitulatif de la symptomatologie des cas	47
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des examens complémentaires réalisés	50
Tableau 4 : Tableau récapitulatif de l'exposition au béryllium des cas	51

Liste des abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BeLPT : Test de Prolifération Lymphocytaire au béryllium

BPC : Bériiliose Pulmonaire Chronique

CAREX : CARcinogen EXposure

CLP : Classification, Labelling, Packaging

CMH II : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II

CMPP : Comités de Maladies Pulmonaires Professionnelles

CRAM : Caisses Régionales d'Assurance Maladie

CSST : Commission de la Santé et de la Sécurité du travail

DLCO : Diffusion Libre de l'Oxyde de Carbone

DOE : Department of Energy

ECA : Enzyme de Conversion à l'Angiotensine

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

INSPQ : Institut National de Santé Publique du Québec

IPP : Incapacité Permanente Partielle

LBA : Liquide Broncho-Alvéolaire

LEPI : Laboratoire d'Etude des Particules Inhalées

LOAEC : Lowest Observed Adverse Effect Concentration (dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

SBEP : Surveillance Biologique des Expositions Professionnelles

TVL : Threshold Value Limit (valeur seuil)

TWA : Time Weighted Average (valeur moyenne pondérée sur 8 heures)

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

1 Introduction

Le béryllium est un métal aux propriétés physiques et chimiques très recherchées dans divers domaines de l'industrie de pointe notamment l'aérospatiale, la télécommunication, l'informatique, l'électronique automobile et la défense. Sa très bonne conductivité thermique et électrique, sa légèreté et sa solidité entre autres de ses qualités, font que ce matériau et ses composés sont difficilement substituables. En parallèle avec le développement de l'industrie de haute technologie, la production et la consommation de béryllium n'ont cessé de croître bien que ce métal soit très toxique. Le béryllium et ses composés sont classés cancérigènes de catégorie 1B par l'Union Européenne et de catégorie 1 par le Centre international de recherche sur le cancer (Cf. Annexe 1). L'exposition au béryllium peut entraîner, à long terme, une pneumopathie interstitielle diffuse de type granulomateuse appelée béryllose pulmonaire chronique (BPC). Ce stade est précédé par une période asymptomatique dite de sensibilisation. Cette pathologie grave reste cependant rare et est souvent mal diagnostiquée du fait de sa ressemblance avec la sarcoïdose, autre granulomateuse pulmonaire présentant des caractéristiques cliniques, radiologiques et histo-pathologiques voisines si ce n'est similaires. En France, on estime qu'environ 12000 salariés sont exposés au béryllium (1-3). Selon certaines données de la littérature, 10% de ces salariés seraient sensibilisés dont la moitié pourrait potentiellement développer la forme chronique de la béryllose (2,4). C'est à dire que 12 000 salariés sont potentiellement concernés par la prévention et 600 par la prise en charge thérapeutique de cette affection qui ne peut être optimale que si le diagnostic est établi.

L'objectif de cette étude est d'identifier les éléments cliniques et professionnels permettant d'aboutir au diagnostic de béryllose pulmonaire chronique et de déterminer les différentes situations d'approche du diagnostic de béryllose pouvant se présenter au médecin du travail. Nous nous sommes donc intéressés à une série de cas de bérylloses pulmonaires chroniques avérées, issues d'une consultation de pathologies professionnelles et environnementales et nous avons décrit les éléments cliniques et paracliniques ainsi que les circonstances de l'exposition professionnelle au béryllium. De ces cas cliniques nous avons essayé de déterminer les différents modes de présentation de la pathologie auxquels peut être confronté le professionnel de santé. Enfin, nous avons discuté du rôle du médecin du travail dans les diverses stratégies de prévention, de surveillance et de diagnostic pouvant varier selon les situations déterminées d'approche du diagnostic.

2 Généralités

2.1 Le béryllium et ses composés

2.1.1 Découvertes, sources et extraction

Louis Nicolas Vauquelin, pharmacien et chimiste français, découvre en 1798 le béryllium, un métal gris appartenant au groupe des alcalino-terreux du tableau périodique des éléments. Ce métal est d'abord appelé glucine du fait de son goût douceâtre. C'est en 1828 que Friedrich Wöhler et Antoine Bussy isolent le métal et donnent le nom de béryllium en relation avec son origine, le béryl. En effet, il est essentiellement extrait à partir de la bertrandite ou du minerai de béryl.

Le béryllium est le 35^{ème} élément le plus abondant de la croûte terrestre et se distribue de façon ubiquitaire à des concentrations variant généralement de 2,8 à 5,0 mg/kg (5). N'existant pas à l'état pur naturellement, on le retrouve dans 45 minéraux naturels dont 5 sont plus exploités que d'autres : le béryl, la bertrandite, le phénacite, le chrysobéryl et la gadolinite (6). Le béryl et la bertrandite sont extraits en grande quantité car ce sont les minerais les plus rentables économiquement. Les gisements de béryllium sont assez nombreux mais peu de pays en font l'exploitation. Les Etats-Unis produisent à eux seuls 85% de la production mondiale. La Chine est le second producteur avec 14%. En 2007, la consommation mondiale est estimée à 323 tonnes. Avec de 25 à 30 tonnes par an, la France est le second pays importateur de l'Union Européenne après l'Allemagne (7). Au début du XX^{ème} siècle et jusqu'à la fin des années 70, la France possédait des exploitations minières de béryl. Depuis elle n'extrait plus de matière première, mais elle continue de transformer et de distribuer des produits finis pour l'Europe (7).

Le béryllium est extrait à partir du béryl qui en contient 4% en moyenne ou de la bertrandite qui en contient environ 1%. Son extraction commence par le concassage puis le broyage. Il est ensuite porté à fusion en le chauffant à une température de 1500°C et enfin moulu. Les sels sont extraits avec de l'acide sulfurique concentré permettant d'obtenir un premier composé, le sulfate de béryllium. Son raffinage continue par plusieurs traitements avec des solvants dont l'ammoniac, pour être purifié et filtré afin d'obtenir un autre composé, l'hydroxyde de béryllium (5,8). Cet hydroxyde est chauffé et

permet d'obtenir l'oxyde de béryllium, un des composés les plus utilisés. Par électrolyse d'un mélange de fluorure de béryllium et de sodium en fusion, on obtient du béryllium métallique pouvant être utilisé sous forme d'alliages d'aluminium, de cuivre et de nickel (6).

2.1.2 Caractéristiques physico-chimiques

Sous sa forme pure, le béryllium est un solide métallique gris brillant. Sa densité est faible (1,85 g/cm³), il est trois fois plus léger que l'aluminium et 6 fois plus dur que l'acier. Le béryllium a un point de fusion très élevé, 1287 °C, et peut conserver sa forme même sous de très grandes variations de température. Il dispose d'une élasticité importante, d'une grande résistance à la traction et à la corrosion ainsi que d'une bonne conduction électrique et thermique. Il est perméable aux rayons X et non magnétisable. Le béryllium et l'oxyde de béryllium sont insolubles ou très peu solubles dans l'eau et dans les solvants organiques usuels contrairement à d'autres composés (chlorure, fluorure, ou sulfate) qui sont très solubles dans l'eau (9,10).

2.1.3 Applications

Du fait de ses qualités physiques et chimiques, le béryllium trouve de nombreux domaines d'utilisation. Dans l'industrie, il est principalement employé sous trois formes : métal, oxyde et alliages auxquels il confère des propriétés recherchées dans de nombreux secteurs industriels tels que l'industrie nucléaire et militaire, l'instrumentation scientifique et technique, la fabrication d'appareils médico-chirurgicaux, la métallurgie, l'aérospatiale, la mécanique générale, l'industrie des céramiques, de la bijouterie de fantaisie ou dans l'orfèvrerie (6,11).

Le béryllium métallique est notamment utilisé dans les domaines de l'aéronautique et de l'aérospatial pour sa rigidité aux contraintes importantes, malgré sa légèreté. Il est utilisé par exemple dans les structures d'avions, les parties supérieures des fusées et pour la fabrication des miroirs des satellites. Le béryllium, sous forme de métal, est aussi utilisé dans l'industrie nucléaire civile et militaire comme modérateur des neutrons rapides et réflecteur des neutrons thermiques dans les réactions nucléaires. Il peut être utilisé pour le

gainage du combustible dans certains réacteurs nucléaires. Il trouve des applications dans l'instrumentation scientifique ou dans les appareils médicaux où il est employé dans les fenêtres protégeant les sources d'émission de rayons X auxquels il est perméable (7,9).

L'oxyde de béryllium du fait de ses qualités thermique et électrique (très bon isolant électrique et grande conductivité thermique) sert à la production de céramiques utilisées comme isolants électriques et électroniques ou supports de puces électroniques entre autres (2,9).

La principale utilisation du béryllium se fait sous forme de nombreux alliages (5). Les alliages cuivre-béryllium appelés aussi bronze au béryllium sont les plus courants et contiennent moins de 4% de béryllium. Ils sont utilisés dans les connecteurs électroniques, dans les circuits intégrés, dans la fabrication d'appareils de réglages et de contrôles, en mécanique de précision, en horlogerie, dans les bagues de frottement utilisées dans l'aéronautique ou bien encore dans des articles de sport tels que des raquettes de tennis ou clubs de golf. Les alliages d'aluminium-béryllium contiennent entre 20 et 62% de béryllium. Leur utilisation est plutôt réservée à des applications spécialisées, telles que les pièces d'avionique, les étriers de freins de voiture de course ou des pièces d'équipement de précision. Les alliages avec du nickel ont des teneurs en béryllium à moins de 2% ; ils sont utilisés par exemple pour la fabrication de pièces destinées aux appareils électroménagers. Divers alliages utilisant du cobalt, du fer, du magnésium peuvent être aussi employés en bijouterie ou en lunetterie (2,7,9).

2.2 Sources d'expositions au béryllium

2.2.1 Exposition environnementale

A proximité des entreprises utilisant du béryllium de façon importante, on peut retrouver une pollution environnementale. Cependant, les cas de bérylloses chroniques d'origine environnementale restent exceptionnels. Quelques cas ont été rapportés comme en 1949, à Lorain aux États-Unis, concernant 11 personnes dans la population vivant aux alentours d'une usine de lampes fluorescentes, utilisant du béryllium, alors qu'elles n'y travaillaient pas. Parmi elles, 10 habitaient dans un rayon d'environ 1 km (8). Des cas de bérylloses ont été aussi décrits chez les épouses des travailleurs de béryllium par l'intermédiaire des

vêtements contaminés (12). La principale source d'émission de béryllium dans l'atmosphère provient de la combustion d'énergies fossiles telles que le fioul et le charbon libérant de l'oxyde de béryllium. L'absorption totale journalière du béryllium dans la population générale est estimée à 1,6 ng par l'air, 285 ng par l'eau et 120 ng par la nourriture étant donné que les denrées agricoles peuvent être contaminées par l'eau de pluie ayant réabsorbé le béryllium (6).

2.2.2 Exposition professionnelle

Toutes les activités professionnelles impliquées dans des procédés de production sont susceptibles d'engendrer des sources d'exposition professionnelle, de l'extraction du minerai en passant par les phases de métallurgie, fonderie, soudage, travail et usinage des pièces jusqu'à la réalisation du produit fini, voire les activités de recyclage et de décontamination. Aux Etats-Unis, en 2004, le nombre de salariés exposés est estimé entre 54000 et 134000 (13). Ces données sont certainement sous estimées car elles ne prennent pas en compte l'armement nucléaire et l'usage militaire ainsi que les secteurs industriels où la manipulation de béryllium est secondaire ou méconnue tel que dans l'activité de récupération de ferraille et de recyclage de composants électroniques. Il faut également ajouter environ 250000 ouvriers d'entretien du bâtiment sur les sites de recyclage de l'armement nucléaire (14). Certaines expositions brèves, passagères ou indirectes ne sont pas non plus prises en compte comme par exemple ceux ayant un emploi administratif travaillant sur des sites utilisant du béryllium (14).

En Europe, une équipe finlandaise a développé une base de données informatisée des expositions aux carcinogènes dans les pays de l'Union Européenne. Cette base de données, appelée CAREX (pour CARcinogen EXposure), estime à 67000 le nombre de travailleurs exposés au béryllium en Europe (1). Cependant, ces résultats reposent sur l'extrapolation des données de prévalence aux Etats-Unis et en Finlande, ajustées aux profils démographique et industriel de chaque pays.

Les secteurs où le nombre de salariés exposés est le plus important seraient la métallurgie, l'extraction minière, l'industrie des céramiques, la mécanique générale, le nucléaire, l'aéronautique(2). En France, une enquête nationale par questionnaire a été menée en 2004 auprès d'un échantillon représentatif de 4500 établissements de 22 secteurs

industriels étant susceptibles d'utiliser du béryllium ainsi qu'auprès de 400 laboratoires de prothésistes dentaires (3). Les résultats montrent qu'au total entre 9367 et 14399 salariés sont potentiellement exposés en France : entre 6820 et 11114 pour les secteurs industriels et entre 2547 et 3285 pour les prothésistes dentaires. La moyenne est à 11931 salariés exposés, ce qui est proche de l'estimation de CAREX en 1995 qui était de 11620 salariés. Les salariés concernés hors prothésistes dentaires travaillent en majorité dans des entreprises de mécanique générale et la métallurgie (production d'aluminium, traitement des ferreux, fonderie d'acier et de métaux non ferreux). Viennent ensuite les activités de fabrication de moules dans le secteur de la plasturgie, fabrication de bijoux, d'appareils médicaux et chirurgicaux, d'équipements d'émission et de transmission hertzienne, de composants électroniques, d'instrumentations scientifiques et techniques, d'articles de sport (2)(3). Certaines industries connues au travers des publications internationales pour être exposantes ne figurent pas dans l'étude française, comme les secteurs de l'armement, le nucléaire, l'aérospatiale et l'aéronautique ce qui doit faire évoquer une sous-estimation probable. Des sources d'exposition apparaissent comme émergentes dans la littérature internationale tels que le nettoyage, entretien et maintenance des sites utilisateurs, déconstruction et décontamination des sites et matériels pollués, recyclage des déchets des équipements électriques et électroniques qui peuvent contenir des alliages avec du béryllium. Le secteur de la construction peut également être exposant lors de la démolition ou de la rénovation d'édifice ou entreprise ayant fait usage de béryllium. Dans un second temps de l'enquête faite en France une campagne de mesures atmosphériques et surfaciques a été menée par l'intermédiaire des laboratoires de chimie des Caisses Régionales d'Assurance Maladie (CRAM) dans 99 établissements appartenant à 37 secteurs d'activités (hors aéronautique et défense) (15). Les résultats ont montré que 15% des mesures d'exposition dépassaient la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) fixée à $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et parfois de beaucoup. Les mesures d'exposition les plus élevées ont été observées dans le secteur de la métallurgie avec une moyenne de $5,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et celui de la fabrication d'équipements de radio, de télévisions et communication avec une moyenne de $2,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Les activités ou métiers les plus exposants sont ceux nécessitant l'utilisation d'alliages à chaud notamment dans les métiers de la fonderie ou bien dans les métiers du secteur de l'électronique utilisant de façon importante de l'oxyde de béryllium dans le processus de fabrication des cartes électroniques. L'utilisation par les prothésistes dentaires d'alliages contenant du béryllium a fortement diminué ces dernières années (2). Une norme française (ISO 22674) de mars 2007 spécifiant une classification des

matériaux métalliques convenant à la fabrication des appareils et aux restaurations dentaires, préconise des alliages sans béryllium ou ne devant pas contenir plus de 0,02% (fraction massique) de béryllium. Le nombre de prothésistes dentaires exposés a donc du normalement diminué avec l'application de cette norme. L'annexe 2, présente une liste exhaustive de la typologie des industries consommatrices de béryllium et de ses composés (11).

La plupart des études disponibles sur les niveaux d'exposition professionnelle sont des études épidémiologiques dont l'objectif principal est de documenter des taux de prévalence, d'incidence de sensibilisation ou de béryllose pulmonaire chronique, ou de rechercher des relations dose-effet. Les publications concernant les expositions sont rares. La France est un des seuls pays à disposer d'un inventaire des expositions professionnelles au béryllium selon les secteurs d'activité bien que certains secteurs n'aient pas été pris en compte. Elle doit être considérée comme un consommateur important étant donné ses nombreux secteurs d'activité concernés par les applications industrielles utilisant le béryllium et ses composés.

2.3 Epidémiologie

La béryllose a d'abord été décrite dans sa forme aiguë à la suite de plusieurs expositions accidentelles importantes. Les premiers cas identifiés comme pneumonie aiguë liée à l'exposition au béryllium datent des années 1930 (6). Puis la forme chronique a ensuite été décrite et le stade de sensibilisation a pu être identifié plus récemment avec l'apparition des tests immunologiques. En 1949, aux Etats-Unis, l'emploi de béryllium dans la fabrication des lampes fluorescentes a été supprimé après une importante « épidémie » de bérylloses aiguës et chroniques. La première valeur limite d'exposition est également adoptée en 1949 par la Commission de l'Energie Atomique des États-Unis (US AEC), l'exposition journalière pour 8h de travail ne doit pas dépasser $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (6,12). Un des plus importants registres des cas de bérylloses, appelé BCR (Beryllium Case Registry) a été créé aux Etats-Unis, il a été mis en œuvre en 1952. Ce registre a servi de base à de nombreuses études (16).

La revue de la littérature récente de Balmes *et al.* (17) fait le point sur les études transversales et longitudinales ainsi que les systèmes de surveillance mis en place pour documenter la prévalence de la béryllose chronique et la sensibilisation dans les industries qui utilisent du béryllium. Les études transversales menées dans différentes industries américaines ont montré que la prévalence de la sensibilisation varie de 0,9 à 14,6% et que la prévalence de la béryllose chronique varie de 0 à 7,8%. Les études longitudinales, elles, ont montré qu'entre 1 et 16,2% des travailleurs exposés ont développé au cours du temps une sensibilisation et qu'entre 0 et 11% ont développé une béryllose chronique (17). Parmi les études longitudinales, il peut être cité ce programme de surveillance mené aux Etats-Unis pendant 4 ans dans une usine utilisant du béryllium, suite à la détection d'un cas de béryllose en 1995 (18). L'âge moyen des travailleurs était de 39 ans et la durée moyenne de l'exposition était de 12 ans. Pour 235 salariés qui ont été suivis, 22 (9,4%) étaient sensibilisés au béryllium et 13 (5,5%) avaient une béryllose pulmonaire chronique (18). Une autre étude américaine de grande ampleur, menée en 2001 dans l'industrie nucléaire, a recensé la prévalence de la sensibilisation au béryllium et de la béryllose pulmonaire chronique parmi les personnes ayant travaillé sur le site de fabrication de missiles nucléaires de Rocky Flats. 6614 personnes ont participé à l'enquête : 78% ont été considérées comme ayant pu être exposées. La béryllose a été diagnostiquée chez 81 personnes (1,6%) et la sensibilisation sans atteinte granulomateuse pulmonaire chez 154 personnes supplémentaires (3%) (19). La revue de la littérature de Marchand-Adam *et al.* (4) estime entre 2 et 19% l'incidence de la sensibilisation chez les personnes exposées. L'INRS, dans son document sur le béryllium de 2009, indique que la sensibilisation apparaît chez 10% des personnes exposées (2). Ces deux articles français estiment, eux, qu'entre 40 et 50% des personnes sensibilisées vont évoluer vers la forme de béryllose pulmonaire chronique. Ces importantes variations de prévalence entre les études trouvent en partie une explication dans le fait que les populations étudiées ne sont pas les mêmes et que certains postes et certaines tâches exposent plus au béryllium que d'autres. Par exemple, on retrouve une prévalence de 16% de sensibilisation chez les opérateurs (tourneurs, fraiseurs, meuleurs) qui ont une exposition cumulée plus importante au risque d'inhalation de béryllium contre une prévalence de 2,5% chez les autres travailleurs qui ne sont pas sur ces machines (20).

Il existe probablement une sous-estimation du nombre de bérylloses car la rareté, le délai de latence prolongé entre l'exposition et l'apparition de la maladie, ainsi que la ressemblance avec d'autres granulomatoses comme la sarcoïdose rendent le diagnostic de

bérylliose difficile à établir (6). En France, il n'y a pas de registre de cas de bérylliose. Les données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMts), concernant les maladies professionnelles reconnues et indemnisées, peuvent être citées. Le nombre de cas de béryllioses reconnus annuellement en maladie professionnelle dans le Régime général de la Sécurité Sociale varie de 0 à 3 (Tableau 1), entre 2004 et 2013 ce qui ne correspond probablement pas à l'incidence de la maladie.

2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
0	0	3	3	3	?	2	1	2	1

Tableau 1 : Nombre de cas de béryllioses reconnus par la CNAM

2.4 Cinétique du béryllium

L'absorption du béryllium et de ses composés se fait principalement par voie respiratoire par l'inhalation de poussières ou de fumées. Cette absorption dépend de l'espèce, de la granulométrie des particules et de la solubilité du composé (6,10). En effet l'absorption est plus importante pour les composés solubles. Une partie des composés solubles va être évacuée rapidement vers le tube digestif via le transport mucocilliaire. Une faible quantité passe dans le sang et est traitée par l'activité macrophagique. Une autre partie est amenée vers le réseau lymphatique régional, constituant la phase d'élimination lente et prolongée de quelques mois pour les particules très solubles à quelques années pour les particules modérément solubles. Pour les particules insolubles, une partie est également éliminée rapidement par le transport mucocilliaire et le reste persiste plusieurs années avant d'être libéré progressivement dans le sang (2). L'absorption par voie digestive est faible, inférieure à 1%, selon les expérimentations animales. L'absorption se fait au niveau des villosités intestinales et est limitée par la formation de phosphate colloïdal insoluble. La fraction absorbée passe dans les veines mésentériques puis arrive au foie par la veine porte. Le béryllium qui n'est pas absorbé, est éliminé dans les selles. Le peu de béryllium absorbé au niveau intestinal est excrété principalement dans les urines (21). L'absorption cutanée est également faible, du fait de la formation de complexes peu diffusibles entre le béryllium et certains constituants de l'épiderme. Toutefois, cette absorption est possible notamment lors de lésions cutanées. Il a été montré que de fines particules de 0,5 à 1 µm

peuvent pénétrer jusqu'au niveau du derme et initier une réaction immunitaire et ainsi jouer un rôle dans la phase de sensibilisation (22). Cependant, l'absorption de béryllium par voie cutanée sur une peau non lésée est faible par rapport à la voie respiratoire (23).

La distribution du béryllium absorbé se fait à court terme en majorité dans les poumons, les ganglions trachéo-bronchiques, les reins et le foie pour les composés solubles et à long terme, il y a stockage dans les os. Les composés insolubles s'accumulent préférentiellement au niveau de l'interstitium pulmonaire et des ganglions pulmonaires (10). Certains composés solubles, après oxydation et précipitation, réagissent comme des composés insolubles.

L'élimination se fait principalement par les fèces lorsque le béryllium se retrouve dans le tractus digestif lors d'une exposition orale ou lors d'une exposition par inhalation via le mécanisme mucociliaire. Elle est aussi urinaire et correspond à la libération progressive dans le sang du béryllium stocké dans les poumons, les ganglions et les os (10). L'excrétion urinaire peut persister très longtemps après l'exposition jusqu'à 40 ans et peut être majorée lors d'un stress tel qu'une chirurgie, une infection ou une grossesse (6).

2.5 Toxicité du béryllium

2.5.1 Pathogénie

Après absorption de particules de béryllium, un mécanisme de type immuno-allergique à médiation cellulaire (hypersensibilité retardée type IV de Gell et Coombs) peut se déclencher. Une phase de sensibilisation spécifique précède l'apparition d'une granulomatose pulmonaire diffuse, c'est-à-dire la béryllose pulmonaire chronique (17)(24). Les plus petites particules de béryllium se retrouvent au plus profond de l'arbre respiratoire, notamment au niveau des bronchioles respiratoires et des alvéoles. C'est à cet endroit que le béryllium exercerait un effet cytotoxique direct sur les cellules épithéliales et endothéliales (21). Le béryllium inhibe au niveau des cellules endothéliales, la production de prostacycline anti-fibrosante et de monoxyde d'azote. Il active la production de thromboxane pro-fibrosant et active également la migration des monocytes et des lymphocytes sanguins vers le poumon (4). Au niveau immuno-allergique, le béryllium induit la prolifération de lymphocytes CD4 mémoires et de CD8 en moindre quantité. Ces

cellules sont alors sensibilisées et lors d'expositions ultérieures, les lymphocytes CD4 reconnaissent le béryllium-antigène de façon spécifique par l'intermédiaire du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II), présent à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, les macrophages ayant phagocyté le béryllium et les lymphocytes B (24). L'interaction du béryllium entre le macrophage et le lymphocyte provoque la différenciation des CD4 mémoires en CD4 effecteurs et déclenche la production d'IFN γ et d'IL 2 par le lymphocyte et de TNF et d'IL 6 par le macrophage (Figure 1). L'IL 2 favorise par un effet autocrine la prolifération lymphocytaire, amplifiant la réponse inflammatoire (4). Les différentes cytokines inflammatoires favorisent la libération de facteurs de croissance qui vont activer les autres cellules de l'inflammation et les fibroblastes. Ces derniers vont se multiplier et aboutir à la formation de granulomes. La fibrose est responsable de l'épaississement interstitiel au niveau des alvéoles entraînant une perturbation des échanges gazeux et une diminution de l'élasticité pulmonaire. Le macrophage ayant phagocyté le béryllium n'a pas la capacité de le métaboliser. Cela implique un effet toxique direct sur sa membrane et favorise également son apoptose. Après destruction du macrophage, le béryllium est de nouveau libéré et recapté par de nouveaux macrophages, pérennisant l'action toxique dans le micro-environnement autour de la particule de béryllium (4). L'activation indirecte des lymphocytes B par les CD4 et par le béryllium par réaction non spécifique, entraîne également le déclenchement de l'immunité humorale et par conséquent une hypergammaglobulinémie à IgG (24).

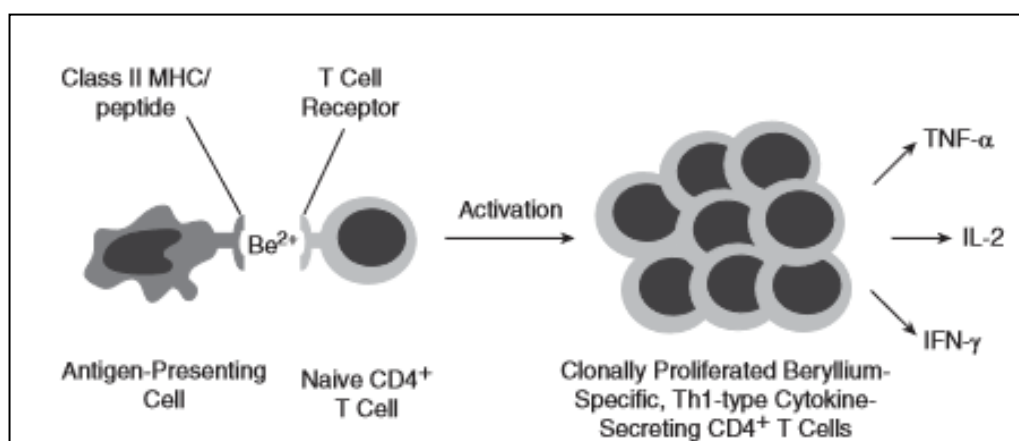


Figure 1 : Mécanisme de la réponse immunitaire à la présence de béryllium (Source : Balmes *et al.* 2014 (17))

2.5.2 Béryllose aiguë

Lors d'une exposition importante au béryllium et notamment aux dérivés solubles comme le sulfate et le fluorure de béryllium ou l'oxyde de béryllium, une pneumonie chimique peut se développer, appelée béryllose aiguë. Elle résulte d'une réponse inflammatoire non spécifique due à l'effet irritant direct du béryllium sur les tissus respiratoires et cutanéomuqueux (25). Les manifestations cliniques correspondent à l'agression des voies aériennes supérieures et inférieures ainsi que de toutes les zones possiblement exposées. Au niveau oculaire, il peut être observé une conjonctivite, une blépharite accompagnée de photophobie. Au niveau cutané, une dermatite de contact avec lésions érythémateuses ou papulo-vésiculeuses apparaît, pouvant évoluer en ulcération du fait de la rétention de béryllium dans le derme. Des nodules sous-cutanés granulomateux ainsi que des zones de nécrose peuvent survenir et nécessiter un traitement local chirurgical. Une gingivite peut apparaître au niveau de la cavité buccale (6,25). L'atteinte pulmonaire est observée pour des concentrations supérieures à 100 µg/m³, soit 50 fois la valeur moyenne d'exposition. La sévérité est corrélée au niveau d'exposition au béryllium. Dans les quelques heures qui suivent l'exposition massive, apparaît un tableau clinique de pneumonie chimique : dyspnée accompagnée de toux, d'expectorations, rhinite, sensation de brûlure rétrosternale et d'oppression thoracique avec possibilité de survenue dans les 24 à 36 heures d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë dû à un œdème aigu pulmonaire de type lésionnel (25). Les manifestations cliniques apparaissent dans les semaines qui suivent lorsque l'exposition est moins importante. Elles se traduisent par des râles, ronchi et crépitants à l'auscultation pulmonaire. Un aspect miliaire ou bien des opacités floues, bilatérales, prédominantes aux bases sont retrouvés sur la radiographie pulmonaire (16). L'évolution est le plus souvent favorable dans 90% des cas avec un traitement associant corticothérapie, oxygénothérapie et éviction bien sûr du béryllium (25). La béryllose aiguë n'est plus observée qu'à la suite d'expositions accidentelles. Les valeurs réglementaires actuelles protègent de ce genre d'atteinte. En ce qui concerne la possibilité d'une évolution vers une sensibilisation et vers une béryllose pulmonaire chronique, l'étude américaine de Cummings *et al.* suggère qu'il y aurait une continuité d'évolution entre les pathologies (26).

2.5.3 Sensibilisation au béryllium

La sensibilisation est la phase pré-clinique qui précède l'apparition de la béryllose pulmonaire chronique. Elle a été mise en évidence par l'utilisation du test de prolifération lymphoblastique au béryllium qui se positivait chez des personnes asymptomatiques et dont les biopsies pulmonaires étaient négatives (4). Le test de prolifération lymphocytaire est un test biologique permettant de mettre en évidence un type de sensibilité vis-à-vis d'un allergène donné (27). Le principe de ce test sera expliqué au paragraphe des examens complémentaires 2.5.4.2. La phase de sensibilisation correspond à la réponse immuno-allergique (développée dans la partie pathogénie) mise en place face à l'antigène que représente le béryllium. L'évolution de la sensibilisation vers la maladie varie de quelques semaines à plusieurs années ce qui explique le temps de latence parfois long entre la première exposition et les premiers symptômes (17). L'incidence de la sensibilisation parmi les travailleurs exposés est de 2 à 19% et parmi ces individus sensibilisés, une part non négligeable développera la forme chronique de la béryllose (6,28) avec un taux annuel de progression de 6 à 8% (29). Le test de prolifération lymphocytaire est le test permettant de détecter la sensibilisation (30). Dans certains cas, il a été décrit une réversibilité de la sensibilisation au béryllium en cas de baisse des concentrations atmosphériques (4). Pour ce qui est du passage entre l'état de sensibilisation et la béryllose chronique, la cessation de l'exposition au béryllium ne semble pas empêcher l'évolution vers la maladie (28).

2.5.4 Béryllose pulmonaire chronique

2.5.4.1 Tableau clinique

La béryllose chronique peut être décrite comme une granulomatose systémique non caséuse à tropisme pulmonaire prédominant (4,16). L'apparition des premiers symptômes se fait de façon progressive et rarement brutale. Le délai constaté entre le début de la maladie et l'exposition initiale au béryllium varie de 50 jours à 40 ans. La latence est en moyenne de 10,2 ans (4). Contrairement à la béryllose aiguë, la relation effet-dose n'est pas démontrée, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de relation entre l'intensité de l'exposition et la gravité de l'atteinte pulmonaire (24,31). Le tableau clinique comprend la plupart du temps l'apparition d'une dyspnée d'effort s'installant progressivement

accompagnée d'une toux sèche. Des signes généraux peuvent également être présents tels qu'une altération de l'état général, de la fièvre et des sueurs nocturnes qui souvent orientent vers la suspicion d'une sarcoïdose. Un hippocratisme digital est possible au cours de l'évolution. Des râles crépitants prédominants aux bases et des sibilants sont parfois retrouvés à l'auscultation pulmonaire. Au début la maladie est purement pulmonaire. A un stade plus évolué et plus la fibrose s'installe, une hypertension artérielle pulmonaire peut apparaître associée à un cœur pulmonaire chronique et des signes d'insuffisance cardiaque (4,17). Les atteintes extra-pulmonaires sont plus rares. L'atteinte cutanée se manifeste par des granulomes sous-cutanés secondaires à la rétention de béryllium dans le derme. Ils ressemblent aux nodules cutanés de la sarcoïdose. Les ganglions lymphatiques, les reins, les muscles squelettiques, les os et les glandes salivaires, le foie et la rate peuvent également être le siège de granulomes ainsi que dans le myocarde et au niveau des voies de conduction auriculo-ventriculaire entraînant des troubles du rythme (4,16,25). La béryllose pulmonaire chronique est de mauvais pronostic. L'altération progressive de la fonction respiratoire persiste même après l'arrêt de l'exposition au béryllium. Le taux de mortalité varie de 2,5 à 38% selon les études (4,12). La principale cause retrouvée dans 81 à 84% des décès est l'insuffisance respiratoire chronique. La majorité des décès survient après plus de 15 ans d'évolution (4).

2.5.4.2 Examens paracliniques

- **Imagerie thoracique :**

La radiographie thoracique faite à un stade précoce de la maladie est normale dans environ 46% des cas de bérylloses pulmonaires chroniques, mais les signes radiologiques peuvent aussi précéder d'un an l'apparition des premiers symptômes (4). Plusieurs aspects peuvent être observés dont une miliaire très fine, symétrique, uniformément répartie sur les champs pulmonaires, correspondant aux granulomes interstitiels. Des images réticulo-nodulaires disséminées confluentes avec présence d'adénopathies hilaires sont aussi observées ainsi qu'une forme nodulaire avec des opacités plus volumineuses à contours estompés. A un stade plus évolué, des bulles emphysémateuses, des atelectasies, des calcifications sont retrouvées souvent au niveau des lobes supérieurs (32).

Le scanner thoracique permet de faire un diagnostic plus précoce que la radiographie pulmonaire. Une étude a montré que le scanner détectait des anomalies chez presque 90% des patients qui présentaient des granulomes à la biopsie transbronchique, contre 54% seulement pour la radiographie thoracique (33). Les images tomodensitométriques montrent un syndrome micronodulaire à prédominance péri-broncho-vasculaire avec des lignes septales pouvant s'associer à des adénopathies hilaires bilatérales et médiastinales. Un aspect en rayon de miel, des broncheectasies par traction et des distorsions d'allure fibreuse de l'architecture pulmonaire peuvent être observés lors de l'évolution vers la fibrose. La présence d'image en verre dépoli signe une béryllose pulmonaire chronique avec un retentissement clinique important (4,33).

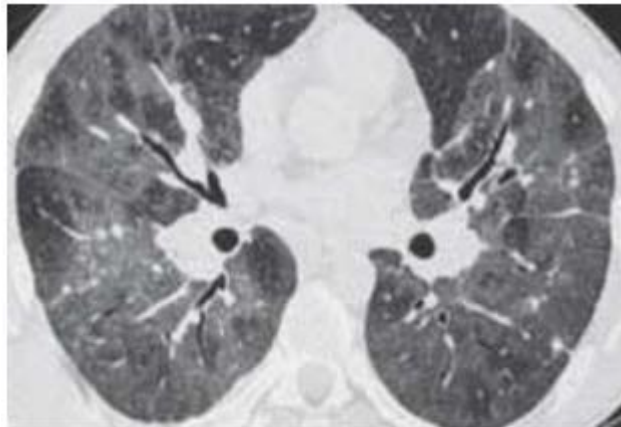


Figure 2 : Aspect tomodensitométrique en verre dépoli dans la béryllose pulmonaire chronique (Source : Marchand-Adam *et al.* (4))

- **Biologie :**

Il peut être observé une hypergammaglobulinémie polyclonale et des perturbations de paramètres biologiques à type de leucopénie et de thrombopénie (4). L'atteinte hépatique induit une cholestase anictérique et une cytolyse. Le métabolisme calcique est aussi perturbé entraînant des hypercalcémies et des hypercalciuries. Une autre conséquence de l'activation du système immunitaire est l'augmentation sérique de l'enzyme de conversion à l'angiotensine (ECA). Elle est le témoin de l'activité macrophagique et serait corrélée avec la sévérité de la granulomatose (4,34). La néoptérine, sécrétée par les macrophages en présence d'IL 2 et d'IFN γ

est un marqueur ayant une sensibilité à 80% et une spécificité à 100% vis-à-vis de la béryllose pulmonaire chronique selon l'étude de Maier *et al.* (35). En couplant ce dosage avec le BeLPT, cela permettrait de différencier la béryllose de la phase de sensibilisation et ainsi de faire le distinguo entre individus malades et individus sensibilisés.

La cytologie du liquide du lavage broncho-alvéolaire (LBA), recueilli lors de la fibroscopie bronchique, montre une importante cellularité associée à une hyperlymphocytose à prédominance de lymphocytes CD4. Plus le rapport CD4/CD8 est augmenté, plus le retentissement clinique et radiologique est important (4).

Les dosages de béryllium dans le sang, dans les urines ou dans les tissus permettent d'objectiver une exposition au béryllium mais ne permettent pas actuellement de quantifier et de dater cette exposition, ni de faire une corrélation entre les taux mesurés et les concentrations atmosphériques ainsi que l'apparition de la maladie (4,12). Ces dosages ne sont que qualitatifs. Dans la population générale, les valeurs biologiques d'interprétation sont $< 0,03 \mu\text{g/L}$ pour le béryllium sanguin total et $< 7 \text{ ng/L}$ pour le béryllium urinaire (36). Le tabac augmenterait les concentrations urinaires de béryllium (36). La recherche de particules de béryllium dans le LBA par le Laboratoire d'Etude des Particules Inhalées (LEPI) est également impossible du fait de son faible poids atomique.

- **Histologie :**

L'examen histologique d'une biopsie trans-bronchique révèle un granulome épithélio-giganto-cellulaire non caséeux semblable aux granulomes retrouvés dans la sarcoïdose. Le granulome est composé de macrophages, de cellules géantes multinucléées de Langhans, de cellules épithélioïdes entourées d'une couronne lymphocytaire de CD4 (4,16). Le granulome est également entouré de fibroblastes. La localisation de ces granulomes dans le tissu pulmonaire est l'interstitium. Après plusieurs années d'évolution, les granulomes sont remplacés par un infiltrat interstitiel fibreux pouvant créer un aspect en rayon de miel. A savoir que l'absence de granulomes à la biopsie pulmonaire n'écarte pas pour autant le diagnostic de béryllose pulmonaire chronique (4).

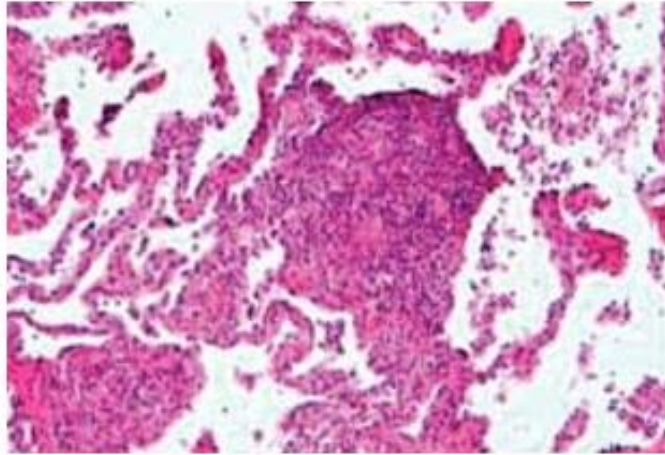


Figure 3 : Aspect histologique de granulomes pérbroncho-vasculaires dans la berylliose pulmonaire chronique (Source : Marchand-Adam *et al.* (4))

- **Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) :**

Les EFR peuvent être normales au début de la maladie ou présenter soit un syndrome restrictif, soit obstructif ou bien un syndrome mixte ainsi qu'une diminution de la diffusion libre de l'oxyde de carbone (DLCO) (17). Les personnes ayant un syndrome obstructif sont plus à risque de complications notamment de type cœur pulmonaire chronique (4). La DLCO est souvent abaissée ce qui témoigne d'une altération de la membrane alvéolo-capillaire (25). Le processus granulomateux induit un épaissement interstitiel au niveau des alvéoles entraînant une perturbation des échanges gazeux et une diminution de l'élasticité pulmonaire. La gazométrie permet également de repérer une anomalie au niveau des échanges alvéolo-capillaire. Elle est normale au début de la maladie et au repos. A ce stade, seul le test d'effort peut montrer une hypoxémie. Le test le plus sensible et le plus précocement modifié est donc la gazométrie lors du test d'effort qui permet de mettre en évidence une perturbation chez des patients asymptomatiques avec des EFR et une DLCO encore normales au repos (4). Au fur et à mesure, les troubles de l'hématose sont présents pour des efforts de moindre intensité et le retentissement clinique se majore.

- **Test de prolifération lymphocytaire au béryllium (BeLPT) :**

Le test de prolifération lymphocytaire anciennement appelé test de transformation lymphocytaire (TTL) est un test biologique explorant une hypersensibilité de type retardée (type IV) telle que mise en jeu dans le mécanisme pathogénique induit par

le béryllium (27). Ce test peut être réalisé sur un prélèvement sanguin ou de liquide de LBA. Le BeLPT est considéré comme l'outil le plus adapté à la détection de la sensibilisation des sujets exposés au béryllium (4,12,17). Les lymphocytes, obtenus du sang périphérique, sont cultivés in vitro et exposés à une solution de sulfate ou d'oxyde de béryllium pour stimuler leur prolifération. De la thymidine tritiée est ajoutée et les lymphocytes du patient incorporent ce marqueur radioactif, base nucléotidique rentrant dans la composition de l'ADN. Le comptage par un appareil de scintillation mesure l'incorporation de cet isotope et constitue un indicateur de la prolifération des cellules. Cette mesure est faite à deux temps d'incubation différents (4^{ème} ou 5^{ème} jour et le 6^{ème} ou 7^{ème} jour) et en présence d'au moins 3 concentrations différentes de sels de béryllium à chaque temps. Une valeur seuil est définie par chaque laboratoire en testant des individus n'ayant pas été exposés au béryllium. Puis avec une méthode statistique et logarithmique, un index de stimulation est calculé en comparant le niveau d'incorporation de la thymidine dans l'ADN des lymphocytes exposés au béryllium avec celui des lymphocytes non exposés. Un test est positif ou négatif ou limite selon le nombre d'index de stimulations au-dessus du niveau seuil (12). Si un résultat est limite, il faut réaliser un nouveau prélèvement 3 à 6 mois après. Il est à noter qu'il existe de faux négatifs chez les fumeurs et chez les personnes sous traitement par corticoïdes (37). Cependant ce test présente quelques limites. Sa spécificité, c'est-à-dire la proportion de personnes sans sensibilisation ayant un test normal est estimée à 97% (17). Mais la sensibilité, c'est-à-dire la proportion de personnes avec une sensibilisation ayant un test anormal est estimée à 68% (17). La valeur prédictive positive du test, c'est-à-dire la proportion de personnes vraiment sensibilisées parmi les résultats anormaux du test est estimée à 50%, ce qui est plutôt faible (12). De plus, il a été montré une grande variabilité intra et inter laboratoire car la technique de réalisation et d'interprétation de ce test est complexe (38). En effet, chaque laboratoire détermine sa propre valeur seuil, les durées et méthodes d'incubations diffèrent ainsi que les méthodes statistiques pour l'analyse des données. Une étude de 2007 menée par l'IRSSST (Institut canadien de recherche en santé et sécurité au travail) montrait que l'analyse simultanée d'échantillons de sang prélevés chez près de 500 travailleurs exposés au béryllium par deux laboratoires québécois a permis de déterminer une concordance inter laboratoire de 88% lorsque les méthodologies de réalisation du test étaient

harmonisées (39). Le BeLPT peut donc être considéré comme fiable et performant lorsqu'il est réalisé dans 2 laboratoires différents aux méthodes standardisées (39). Il faut également que la réalisation du test et son acheminement se fassent dans de bonnes conditions et dans le délai imparti étant donné qu'il s'agit d'une culture cellulaire (Cf. annexe 3 pour le protocole). Dans le cas où on utilise le BeLPT comme outil diagnostique pour repérer les sujets avec une béryllose, l'étude de Maier *et al.*(35) suggère que coupler le BeLPT avec le dosage de la néoptérine permettrait d'augmenter la sensibilité du test de 58 à 84%.

Le BeLPT peut aussi être réalisé sur liquide broncho alvéolaire (LBA) recueilli par lavage bronchique lors d'une fibroscopie. Ce prélèvement, étant de nature plus invasif, est plutôt réalisé lorsque la personne présente des manifestations cliniques dans le but de confirmer le diagnostic et non pour la surveillance des salariés et le dépistage de la phase de sensibilisation (12). La sensibilité du BeLPT sur LBA est meilleure que sur le sang (4). Une étude avait conclu à une sensibilité de 100%, résultat non confirmé ultérieurement par d'autres études (12). Il peut y avoir de faux négatifs chez les fumeurs, les immunodéprimés ou chez les personnes sous corticoïdes.

Une autre technique alternative au BeLPT est développée, l'immunoLPT, utilisant un marquage immunologique des lymphocytes et une coloration de l'ADN pour mettre en évidence la prolifération cellulaire. La technique employée de cytométrie de flux permettrait d'augmenter la sensibilité et la spécificité (30).

2.5.4.3 Diagnostic positif

- **Diagnostic positif de la sensibilisation:**

Les individus considérés comme sensibilisés sont ceux ayant une hypersensibilité induite par le béryllium sans manifestation de la béryllose pulmonaire chronique c'est-à-dire sans atteinte pulmonaire aux niveaux clinique, radiologique ou histologique. La récente revue de la littérature de Balmes *et al.* (17) indique que la phase de sensibilisation est confirmée lorsque sont positifs 2 BeLPT sur le sang ou 1 BeLPT sur LBA. Si le résultat est limite ou douteux, le test est réitéré avec envoi

dans 2 laboratoires différents. Il est admis aussi qu'un test positif associé à un test limite confirme la phase de sensibilisation.

- **Diagnostic positif de la béryllose pulmonaire chronique:**

Auparavant, le diagnostic reposait sur les critères établis en 1952 par le registre américain des cas de bérylloses (Beryllium Case Registry) (4,12). Etaient considérés comme ayant une béryllose chronique, les cas satisfaisant 4 des 6 critères dont un des deux premiers étaient obligatoires :

- 1- une exposition significative au béryllium
- 2- la présence de béryllium dans le tissu pulmonaire ou dans les ganglions lymphatiques thoraciques ou dans les urines
- 3- une radiographie pulmonaire montrant des signes d'une maladie pulmonaire interstitielle
- 4- un syndrome clinique compatible avec une insuffisance respiratoire chronique
- 5- des EFR montrant un syndrome restrictif ou obstructif ou une diminution de la DLCO
- 6- une biopsie montrant à l'histologie, la présence de granulomes non caséux et/ou des infiltrats de cellules mononucléaires

Avec l'arrivée du BeLPT, les critères diagnostiques ont évolué. Actuellement, le diagnostic repose idéalement sur la notion d'une exposition au béryllium, la positivité de 2 tests BeLPT sur sang et/ou LBA, une granulomatose retrouvée à l'histologie des biopsies pulmonaires, accompagnées d'anomalies cliniques, radiologiques ou sur les EFR (4,17). Si la biopsie pulmonaire pour l'examen histologique ne peut être réalisée, Balmes *et al.* indique qu'elle n'est pas absolument nécessaire si la sensibilisation a été prouvée et que les images scannographiques sont compatibles ou qu'une alvéolite lymphocytaire est retrouvée lors de l'analyse du LBA (17).

Il peut être repéré également une phase dite infra-clinique où le sujet présente une sensibilisation et des granulomes à l'histologie sans qu'il n'y ait encore de retentissement ni au niveau clinique ni au niveau des EFR (4).

2.5.4.4 Diagnostic différentiel

La béryllose pulmonaire chronique et la sarcoïdose présentent de grandes similitudes cliniques et paracliniques (6,17,40). L'erreur de diagnostic est majorée par le fait que les professionnels de santé méconnaissent l'exposition professionnelle au béryllium et la grande ressemblance entre ces deux pathologies. Ainsi il est estimé que 6% des personnes étiquetées sarcoïdose sont en fait atteintes de béryllose (17,41). L'étude de Müller-Quernhein *et al.* (40) retrouve un pourcentage plus élevé de 40% chez des patients initialement étiquetés avec un diagnostic de sarcoïdose qui a été requalifié en béryllose pour 34 patients sur 84 réexaminés. En comparant les deux pathologies, il existe toutefois des arguments orientant vers l'une ou l'autre des maladies (4,17,42). Au niveau clinique, l'atteinte est essentiellement pulmonaire dans la béryllose chronique alors que dans la sarcoïdose, la symptomatologie est le plus souvent multi-systémique. L'atteinte ophtalmologique, l'atteinte du système nerveux périphérique et central, le lupus pernio et l'érythème noueux n'ont encore jamais été constatés en cas de béryllose chronique. Les images radiologiques des deux pathologies présentent souvent un syndrome interstitiel et des adénopathies. Cependant les atteintes ganglionnaires isolées volumineuses ne se voient que dans la sarcoïdose. Dans la béryllose, les adénopathies sont toujours associées à des lésions parenchymateuses qui sont d'ailleurs plus évoluées. L'apparition de fibrose interstitielle avec aspect de verre dépoli est plus rare dans la sarcoïdose. Le profil des EFR est semblable dans les deux affections avec abaissement précoce de la DLCO. L'histologie montre également un granulome épithélioïde sans caséum identique dans les deux pathologies. Les anomalies biologiques sont similaires : hypergammaglobulinémie, augmentation de l'ECA et hypercalcémie. Le BeLPT positif sur sang ou sur LBA est spécifique d'une sensibilisation au béryllium. C'est le test principal dans le diagnostic différentiel avec la sarcoïdose pour laquelle ce test sera négatif. Enfin, le pronostic est plus favorable dans la sarcoïdose avec une évolution souvent bénigne, une régression spontanée dans 75% des cas et un taux de mortalité de 1 à 5%. Pour la béryllose pulmonaire chronique, le traitement nécessite une corticothérapie prolongée à dose élevée avec récurrence fréquente après arrêt du traitement. Les taux de mortalités enregistrés varient de 2,5% à 38% (4,12).

D'autres expositions professionnelles peuvent aussi provoquer une granulomatose pulmonaire comme l'exposition à l'aluminium, au cobalt, au cuivre, au titane, au

zirconium et au baryum (4). La fibrose pulmonaire idiopathique, les pneumopathies d'hypersensibilité, la tuberculose non caséifiée, les infections à mycobactéries sont aussi des diagnostics différentiels (17).

2.5.4.5 Traitement

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif de la béryllose pulmonaire chronique. Le traitement est donc symptomatique dans le but de réduire ou de stabiliser la maladie (4). La première mesure recommandée est l'arrêt de l'exposition au béryllium. Cette mesure d'éviction n'a pas montré d'amélioration du pronostic (28), cependant elle relève du bon sens, il faut soustraire le salarié à l'exposition d'un allergène auquel il est sensibilisé. Le traitement immunosuppresseur de première ligne est la corticothérapie par voie orale (17,34). Son utilisation s'accompagne d'une amélioration de la fonction respiratoire, d'une régression des lésions au niveau radiologique et d'une diminution des symptômes cliniques (34). La dose recommandée est de 20 à 40 mg par jour ou tous les 2 jours d'équivalent prednisone pendant 3 à 6 mois puis la posologie est diminuée progressivement jusqu'à la dose la plus basse efficace (43). Cependant la béryllose est cortico-dépendante, les rechutes sont fréquentes à la diminution ou à l'arrêt du traitement. La corticothérapie est donc souvent prescrite à vie et nécessite une prise en charge efficace des effets secondaires pour éviter les co-morbidités. D'autres traitements immunosuppresseurs peuvent être proposés en seconde ligne comme le méthotrexate, l'azathioprine, le cyclophosphamide, le CellCept ou bien l'infliximab (17). Les traitements par agents chélateurs n'ont pas été efficaces probablement parce que le béryllium et certains de ses composés sont peu solubles (17). En dernier recours, la transplantation pulmonaire peut être nécessaire chez les patients ayant une fibrose pulmonaire évoluée et cortico-résistante (4).

2.5.5 Effets tératogène et cancérigène

La tératogénicité du béryllium n'est pas prouvée chez l'homme, son passage à travers le placenta est très faible. Néanmoins, chez l'animal, l'administration de béryllium à forte dose durant la gestation, provoque des malformations fœtales, un retard de croissance ou bien la mort de l'embryon (6).

La cancérogénicité a été démontrée chez l'animal. Plusieurs travaux ont montré que l'on pouvait induire des tumeurs osseuses ou pulmonaires chez plusieurs espèces animales et par différentes voies d'administration (44). L'administration par inhalation ou par instillation intratrachéale ont provoqué l'apparition d'un cancer au niveau pulmonaire (12). Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome broncho-alvéolaire. L'administration par injection intraveineuse ou intramédullaire a provoqué l'apparition d'ostéosarcomes. Par contre, la voie orale n'a pas entraîné d'excès de cancer (12). Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le béryllium dans le groupe 1 des agents certainement cancérogènes pour l'homme (monographie du CIRC de 2012) (cf. Annexe 1). Selon la classification CLP (Classification, Labelling, Packaging) de l'Union Européenne, il appartient à la catégorie 1B des substances dont le potentiel cancérogène est supposé. Chez l'homme, plusieurs études épidémiologiques ont été menées et ont montré une tendance à l'augmentation du risque de cancer pulmonaire chez l'homme. Ce risque est peu élevé mais il est significatif (44). L'étude cas témoin de Sanderson *et al.* (45) montre une association statistiquement significative entre l'exposition au béryllium et le risque de cancer broncho-pulmonaire. Elle prend en compte les facteurs principaux de confusion et montre qu'il est improbable que le tabagisme ou les co-expositions à des nuisances chimiques soient des explications alternatives de l'excès de risque de cancer observé. L'étude de Schubauer-Berigan *et al.* (46) fait une nouvelle analyse des données de l'étude de Sanderson *et al.* L'étude en cas-témoin montre que le risque de décès par cancer du poumon lié à l'exposition au béryllium est de 1,22 (IC_{95%} : 1,03 – 1,43). Les analyses ajustées en prenant en compte la dose accumulée n'ont, par contre, pas mis en évidence de relation dose-effet entre la dose d'exposition et le risque de cancer broncho-pulmonaire. Tout comme la revue de la littérature de Boffetta *et al.* de 2012 (47) ne retrouve pas de relation dose-effet entre la durée de l'emploi ou l'exposition cumulée au béryllium et le risque de cancer broncho-pulmonaire. Les recommandations de bonnes pratiques de 2015 sur la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pulmonaires étudie la relation dose-effet entre exposition au béryllium et cancer pulmonaire (48). Après une analyse de la littérature mentionnant différents articles dont deux ayant trouvé une relation dose-effet, ces recommandations concluent que les résultats des études sont hétérogènes. Pour celles ayant retrouvé une relation dose-effet, un risque relatif de cancer broncho-pulmonaire supérieur à 2 est observé pour une dose cumulée de 2 µg/m³ par jour

et dépasse 5 à partir de $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ par jour. Le risque relatif est également supérieur à 2 chez les sujets ayant travaillé plus de 25 ans dans la production de béryllium.

2.6 Facteurs de risques de développer une béryllose

2.6.1 Facteurs de risques liés au type de poste de travail et aux procédés industriels

Certains postes de travail et de procédés industriels présentent un risque accru de sensibilisation et de béryllose chronique (14). Lorsque le béryllium était encore utilisé, dans les années 1960, dans les lampes fluorescentes, plus de la moitié des cas de bérylloses était recensée dans ce secteur industriel (6). Les opérations ayant lieu au niveau des fours de transformation du béryllium sous forme pure, d'oxyde ou d'alliage entraînent des niveaux d'exposition les plus élevés (2). Les travailleurs affectés à l'extraction et à la production du béryllium et les travailleurs d'usinage des pièces de béryllium ou d'alliages contenant du béryllium sont aussi parmi les plus exposés aujourd'hui selon plusieurs études. L'étude cas-témoin de Kelleher *et al.* (49) réalisée dans une entreprise d'usinage de précision de béryllium, montre une prédominance des cas de sensibilisations et de bérylloses chroniques parmi les ouvriers sur machines avec un risque relatif de 4,4 (IC_{95%} : 1,1-17,6). La prévalence de la maladie ou de la sensibilisation chez ces travailleurs était de 11,5% contre 2,9% parmi les salariés qui n'utilisaient pas les machines. L'étude rétrospective de Madl *et al.* (50) détermine les expositions individuelles de travailleurs à chaque poste dans la même entreprise étudiée par Kelleher. Les données disponibles étaient celles de mesures d'exposition individuelle atmosphérique regroupées par type de poste. Les postes les plus exposés étaient ceux de la rectification, du tournage, de la maintenance et du fraisage avec des concentrations de béryllium variant de 0,82 à $8,48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (50). L'étude française de Vincent *et al.* présente en partie les expositions par type de poste. Les postes les plus exposés, par ordre décroissant, sont les travaux en fonderie (coulée de métal, confection de noyaux de fonderie), les traitements de surface (polissage, ponçage) les travaux d'usinage (fraisage, tournage), soudage par différentes techniques et le démantèlement des déchets électriques (15).

2.6.2 Facteurs de risque liés à la nature physico-chimique du béryllium et de ses composés

La nature physico-chimique du béryllium et de ses composés joue également un rôle dans sa toxicité selon la taille, la solubilité et le type de composés (14,51,52). Bien que tous les composés puissent être responsables du développement de la béryllose, des études soulèvent l'hypothèse que certains types de composés utilisés provoqueraient un plus grand nombre de bérylloses tel que l'utilisation d'oxyde de béryllium qui serait plus toxique (14). Les composés les moins solubles seraient les plus à risque car la clairance des particules est moins efficace. Ainsi, l'oxyde de béryllium porté à une température de 500°C est moins soluble et plus toxique que celui chauffé à un niveau plus élevé, lui-même plus toxique que le sulfate de béryllium (6).

La taille des particules est aussi évoquée comme facteur influençant la toxicité du béryllium. Plus la taille de la particule est petite, plus elle pénètre profondément dans les voies aériennes et vient se déposer au niveau de l'espace alvéolaire; en aval de la région ciliée, l'élimination de la particule par le tapis muco-ciliaire sera plus difficile (51,53). Ainsi, l'inhalation de petites particules (inférieures à 3,5 µm de diamètre) augmente l'incidence de la sensibilisation et des bérylloses pulmonaires chroniques (6,49). La taille des particules générées par l'usinage du béryllium varie selon la machine ou l'outil utilisé. L'étude de Martyny *et al.* (54) qui analyse 5 types d'opérations d'usinage, montre que le tournage est l'opération qui produit le plus grand nombre de très petites particules. Elle montre également que l'incidence de la béryllose est plus élevée chez les salariés travaillant dans des zones où le diamètre des particules de béryllium est inférieur à 10 µm. L'augmentation de la toxicité des petites particules peut s'expliquer aussi par l'oxydation superficielle que peuvent subir les particules de béryllium au contact de l'air. Cette couche extérieure d'oxyde aboutit à des caractéristiques similaires à l'oxyde de béryllium (6). Plus la taille des particules diminue, plus leur nombre et leur surface de contact augmentent. Ainsi, les plus petites particules, s'infiltrant profondément dans l'arbre bronchique, peuvent fournir plus de sites stimulant le système immunitaire et donc générer une formation plus importante de granulomes pulmonaires.

2.6.3 Facteurs de risque liés au niveau et à la durée d'exposition

Plusieurs études ont montré le lien entre une concentration particulière importante et l'augmentation de la prévalence de la sensibilisation et de la beryllose pulmonaire chronique (6,14). Les opérateurs sur tours, les fraiseurs et les meuleurs, sont les postes les plus à risque du fait de la concentration particulière élevée (6). L'étude de Schuler *et al.* (55) a évalué la réponse à l'exposition au béryllium dans une cohorte de 264 salariés dans une usine de production du béryllium aux Etats-Unis. Une sorte de matrice emploi-exposition a été créée comprenant plusieurs facteurs comme la concentration particulière et le temps d'exposition. Cette matrice a été combinée avec le *cursus laboris* de chaque salarié afin de déterminer trois paramètres d'exposition. Le premier concerne l'exposition moyenne individuelle annuelle de toutes les activités du travailleur. Le second paramètre est l'exposition cumulative c'est-à-dire que chaque activité du salarié a été multipliée par le nombre d'années à exercer ce travail et ensuite additionnée aux autres activités réalisées pendant les années travaillées. Et enfin il a été déterminé l'exposition de l'activité la plus exposante au béryllium. La prévalence de la sensibilisation était de 9,8% (26 cas sur 264) et la prévalence de la beryllose pulmonaire chronique était de 2,3% (6 cas sur 264). La prévalence de la sensibilisation augmentait significativement avec l'exposition moyenne et avec l'exposition de l'activité la plus fortement exposante. La prévalence de la beryllose augmentait significativement avec l'exposition cumulative. L'apparition de la sensibilisation serait donc plus liée à des niveaux importants d'exposition et l'apparition de la beryllose serait plus en lien avec la durée de l'exposition. Cependant, des revues de la littérature mentionnent aussi des cas de sensibilisation et de berylloses pulmonaires chroniques chez des sujets ayant été faiblement exposés (6,14,17). La relation dose-réponse n'est pas clairement établie, tout comme le seuil en-dessous duquel aucune beryllose ne peut se développer. Des cas de maladie se sont déclarés chez des personnes exposées à des concentrations particulières en-dessous de la valeur limite d'exposition qui est actuellement de 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Cette variabilité de développement de la maladie chez certaines personnes et pas d'autres ont fait suspecter l'existence d'autres facteurs individuels qui seront abordés au chapitre suivant.

La durée d'exposition semble aussi être un facteur influençant le risque d'apparition de la pathologie. La plupart des cas apparaissent pour une durée d'exposition supérieure à 2 ans

même si certains cas ont été décrits pour des expositions seulement de quelques semaines (6).

2.6.4 Facteurs de risque liés à la prédisposition génétique de l'individu

L'étude du génotype des personnes atteintes de bérylloses a permis de constater qu'une mutation génétique était fréquemment retrouvée : la mutation HLA DP β GLU69 du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) (6,16,17). Les sujets concernés par cette mutation, présentent un glutamate, au lieu de la lysine, en position 69 sur la chaîne β du CMH II, modifiant ainsi la conformation et la charge électrique du site de présentation de l'antigène créant une zone chargée négativement ce qui augmenterait l'affinité du cation béryllium (Be^{2+}). Cette variation génétique est exprimée chez 80 à 97% des personnes atteintes alors qu'elle n'est présente que chez 30% de la population générale (6,16,24). Le risque est plus important en cas d'homozygotie. D'autres polymorphismes peuvent être observés comme la mutation HLA DR ARG74 en lien avec la sensibilisation au béryllium. D'autres variations, que celles sur les gènes du CMH II, prédisposent à la maladie comme le polymorphisme 308*2 dans le promoteur du gène du TNF α (tumor necrosis factor) (6). Toutes ces mutations sont des facteurs favorisants avec l'apparition d'un état de sensibilisation ou de béryllose chronique, mais elles ne sont pas une condition absolument nécessaire pour que la maladie survienne notamment en cas d'expositions fortes.

Une étude évoque une plus grande sensibilité féminine à la maladie. Elle retrouve parmi les cas de béryllose chronique identifiés 20% de femmes alors qu'elles ne représentent que 10 % des travailleurs exposés (56).

2.7 Règlements et recommandations

2.7.1 Valeurs de référence d'exposition

En 1949, la Commission de l'énergie atomique des États-Unis (US AEC) a fixé la valeur limite d'exposition à $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Cette valeur a été adoptée par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) en 1959 et par l'Occupational Safety and Health Administration des États-Unis (OSHA) en 1972 (12,14). L'ACGIH recommande

en 2008, d'abaisser la valeur seuil limite (TVL) et la valeur moyenne pondérée sur 8 heures (TWA) à $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Cette norme sera appliquée l'année suivante (57).

En France, la valeur limite d'exposition professionnelle VLEP sur 8 heures, correspondant à la valeur pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures est de $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ (15,58,59). Elle est réglementée par la circulaire du 12 janvier 1995, complétant et modifiant la circulaire du 19 juillet 1982. Elle n'a, depuis, toujours pas été révisée bien que la littérature scientifique ait mis en évidence que ce seuil n'est pas protecteur (6,12,14,17). L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a été saisie en 2007 par la Direction Générale du Travail pour mener des travaux d'expertise nécessaires à la réévaluation de la valeur limite d'exposition professionnelle pour le béryllium (58). L'agence recommande de fixer une VLEP sur 8h à $0,01\mu\text{g}/\text{m}^3$ permettant de limiter les niveaux d'exposition au béryllium sur le lieu de travail et de prévenir les effets sanitaires dus à cette exposition. Cette valeur résulte de l'identification, à partir d'un ensemble d'études épidémiologiques, d'une LOAEC (dose minimale entraînant un effet néfaste observé) à $0.20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ à laquelle a été appliqué un facteur de sécurité de 25 afin de tenir compte de la susceptibilité interindividuelle et du fait que cette valeur correspond au plus faible niveau d'exposition pour lequel une béryllose en milieu professionnel a pu être observée. L'ANSES précise également que cette VLEP devrait permettre de protéger de l'effet sensibilisant du béryllium. Dans la mesure où il n'existe pas pour le moment dans la littérature de données permettant d'identifier une relation dose – réponse pour les effets toxiques immédiats ou à court terme du béryllium, il n'est pas possible de fixer précisément une valeur limite à court terme. Il est simplement préconisé de ne pas dépasser la concentration correspondant à 5 fois la VLEP pendant 15 minutes. La VLEP recommandée ne vise pas à protéger des effets cancérogènes du béryllium et de ses composés car l'agence considère qu'en l'état actuel des connaissances et au regard de la cancérogénicité avérée du béryllium et de ses composés, la toxicité de ces substances s'exerce sans seuil et par conséquent qu'aucun seuil d'effet sur la santé ne peut être mis en évidence. Les données scientifiques disponibles ne sont pas jugées suffisantes pour quantifier le risque de cancer du poumon associé à une exposition à de faibles doses de béryllium. La norme recommandée par l'ANSES en 2010 est également accompagnée d'une mention « peau ». C'est une mention accordée aux substances pour lesquelles l'absorption cutanée peut entraîner des effets sanitaires (58,59). Pour ce qui est de la

concentration de béryllium sur les surfaces de travail, l'agence recommande de suivre la valeur seuil utilisée au Québec qui est de 0,2 µg/100 cm².

2.7.2 Prévention technique

Le béryllium et ses composés sont classés par le Centre international de recherche sur le cancer dans le groupe 1 des agents certainement cancérigènes pour l'espèce humaine et classés cancérigènes de catégorie 1B par l'Union Européenne. Cette classification entraîne une réglementation plus stricte par l'application du décret n°2001-97 du 1^{er} février 2001 dit le « décret CMR » en lien avec la protection des salariés exposés à des agents cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques (60). Lorsque cela est possible, le béryllium doit être substitué au profit d'un métal moins nocif. En cas d'impossibilité à ne pas utiliser le béryllium, il faut que l'employeur applique des mesures de protections collectives et individuelles devant assurer un niveau d'exposition le plus bas possible (10,25,60). Il est recommandé de pratiquer en vase clos toutes opérations industrielles. S'il n'est pas possible techniquement de travailler sous confinement, il faut prévoir une ventilation générale et une aspiration aux postes de travail pour capter les émissions de poussières à leur source et éviter leur inhalation ainsi que la pollution de l'atelier. Les locaux dont les surfaces sont susceptibles d'être contaminées doivent être nettoyés fréquemment par aspiration mécanique ou lavage et non par balayage à sec. Le béryllium doit être stocké soigneusement dans des récipients fermés et repérés par un étiquetage spécial comprenant des pictogrammes selon le règlement CLP et les mentions de danger suivantes : H350i (peut provoquer le cancer par inhalation), H330 (mortel par inhalation), H301 (toxique en cas d'ingestion), H372 (risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée), H319 (provoque une sévère irritation des yeux), H335 (peut irriter les voies respiratoires), H315 (provoque une irritation cutanée), H317 (peut provoquer une allergie cutanée). La récupération et le traitement des déchets notamment les fluides de coupe et les différentes opérations de maintenance des machines doivent faire l'objet de procédures spécifiques. L'ensemble des salariés doit être informé de l'utilisation du béryllium et de son danger. Les fiches de sécurité doivent être accessibles et régulièrement mises à jour. Le nombre de personnes susceptibles de manipuler ce métal doit être réduit au minimum. Les déchets de béryllium doivent être pris en charge par des entreprises spécialisées. De même, les vêtements de travail doivent être nettoyés par une entreprise spécialisée ou sur place. Au niveau

prévention technique individuelle, il est recommandé pour des travaux de courte durée que le salarié soit équipé d'un masque à poussière filtrant complet avec une cartouche de type P3, et d'une combinaison ainsi que de lunettes de sécurité. Au niveau des règles d'hygiène, le salarié doit se laver les mains avant de manger ou de fumer. Il est également interdit de fumer, de manger et de boire sur le lieu de travail. Des douches ainsi que des double casiers pour vêtements de ville et vêtements de travail doivent être à la disposition des salariés. Au Québec, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) a publié un guide sur l'entretien ménager et la décontamination des lieux de travail, détaillant les moyens de prévention technique à appliquer (61). L'employeur doit assurer aussi le contrôle de l'exposition. Il doit mesurer régulièrement l'exposition des travailleurs à des agents CMR dans l'atmosphère des lieux de travail. Lorsqu'une VLEP accompagne ces agents CMR, la réglementation indique que l'employeur doit réaliser un contrôle technique au moins une fois par an par un organisme accrédité. Les différentes études sur la mise en place d'un programme de prévention dans des entreprises utilisant du béryllium ont montré une diminution de la prévalence de la sensibilisation. Elle était de 10% auparavant contre 0,7%, 9 ans après l'instauration de programmes de prévention (62).

2.7.3 Prévention et surveillance médicales

Le médecin du travail ayant en charge l'entreprise utilisant du béryllium ou ses composés, doit être alerté par cette problématique et mettre en place un dispositif de prévention et de surveillance des salariés exposés professionnellement. En France, il n'existe pas encore de recommandations sur le sujet. Cependant, quelques mesures de précautions peuvent être appliquées comme, à la visite d'embauche, les salariés atteints d'une pathologie respiratoire chronique ne doivent pas être affectés à des postes de travail exposant à une potentielle inhalation d'aérocontaminants en général. De même, il est souhaitable qu'un bilan initial avec une radiographie pulmonaire et des Explorations Fonctionnelles Respiratoires avec DLCO soient réalisées à l'embauche permettant ainsi d'avoir des examens de référence afin de détecter une évolution par la suite des résultats de ces différents examens (10,16,25).

Le médecin du travail ayant la connaissance d'une exposition au béryllium dans l'entreprise peut organiser comme il le souhaite le suivi médical des salariés exposés et

organiser également les examens complémentaires nécessaires. Il s'intéressera plus particulièrement à l'examen clinique de l'appareil respiratoire. Une étude française a proposé une stratégie de surveillance médicale reposant sur un bilan initial complet et un suivi annuel comprenant un BeLPT, des EFR et une radiographie pulmonaire (37). Ce suivi médical a été appliqué pendant 6 ans chez 14 salariés d'une entreprise utilisant du béryllium. Le BeLPT était anormal chez 4 d'entre eux (tests positifs ou limites) puis s'est ensuite négativé pour 3 d'entre eux. Pour le 4^{ème} salarié, il n'y a pas eu, le temps de l'étude, d'évolution vers une symptomatologie clinique ou radiologique. Un dépistage systématique par BeLPT est difficilement applicable en France, car il n'existe plus depuis 2016 de laboratoire pour effectuer ce test. Les laboratoires les plus proches pouvant réaliser ce test, se trouvent en Suisse et en Belgique (Cf. Annexe 3). A l'étranger, peu d'études longitudinales de suivi à long terme de sujets exposés au béryllium, ont été menées. Toutes placent le BeLPT au cœur de leur stratégie de surveillance (17). Ce test est le seul actuellement permettant la détection de la sensibilisation. Aux Etats-Unis, ce test est considéré comme un outil indispensable à la surveillance des salariés exposés professionnellement pour dépister les sujets sensibilisés et les cas de bérylloses pulmonaires chroniques. Cependant aucun bénéfice réel, en terme de pronostic, d'un dépistage précoce de la sensibilisation au béryllium n'a pu être démontré (17,31). L'étude de Newman *et al.* (18) montre qu'il faut répéter le BeLPT périodiquement. Ils ont effectué sur 4 ans, 2 à 3 séries de BeLPT à 2 ans d'intervalle chez 235 salariés exposés et ont trouvé 22 résultats positifs (9,4%) dont 14 avaient développé la forme chronique. Au Canada, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a produit un rapport sur l'utilité d'un programme de dépistage de la béryllose (12). Ce rapport n'est pas en faveur de l'utilisation du BeLPT comme test de dépistage systématique du fait qu'il ne répond pas aux critères requis pour la mise en place d'un dépistage. Le manque de performance du test, l'absence de démonstration du bénéfice du retrait de l'exposition sur l'évolution de la maladie et de l'efficacité d'un traitement précoce ne permettent pas de satisfaire aux critères habituellement nécessaires pour la mise en place d'un dépistage systématisé. Toutefois, ce rapport explique que même si ces critères ne sont pas démontrés, ils sont plausibles et que si le bénéfice n'avait pas été prouvé, il n'avait pas été non plus infirmé (12). L'INSPQ conseille donc plutôt de réaliser ce test en dépistage sur une base individuelle, après explications données au salarié sur l'intérêt mais aussi sur les conséquences d'un test positif. Au niveau diagnostique, le BeLPT reste un outil primordial

pour confirmer la béryllose pulmonaire chronique et pour permettre d'écarter le diagnostic différentiel de sarcoïdose.

Le dosage urinaire du béryllium ne peut pas être utilisé à ce jour comme un indicateur biologique d'exposition. Il n'a pas été montré de corrélation significative entre l'intensité de l'exposition atmosphérique et la quantité excrétée (63–65). Une étude récente menée par l'INRS s'est intéressée aux relations entre les concentrations en béryllium urinaire et atmosphérique chez des travailleurs exposés dans trois types de fonderies : une fonderie d'alliage cupro-béryllium (CuBe), une fonderie d'alliage aluminium-béryllium (AlBe) et une usine de production d'aluminium. Les résultats n'ont pas pu montrer de corrélation entre ces deux concentrations et les auteurs concluent que le dosage du béryllium urinaire ne peut pas être utilisé comme marqueur d'exposition au béryllium (64). Une autre étude, celle de Godderis *et al.* (65), a suivi des salariés d'une entreprise de moulage et fonte d'aluminium utilisant divers métaux. Un groupe de 30 salariés exposés et un groupe témoin de 17 salariés ont été constitués. Les urines ont été recueillies, en fin de poste, après 7 jours de travail consécutif. Dans aucun des échantillons il n'a été mis en évidence de béryllium urinaire. La méthode utilisée était celle par spectrométrie d'absorption atomique. D'autres méthodes sont à l'étude telles que la spectrométrie de masse à plasma couplé par induction qui permettrait d'améliorer les capacités de détection de béryllium urinaire (66). La valeur biologique d'interprétation pour le milieu professionnel n'est pour l'heure pas encore déterminée (36). La présence de béryllium dans les urines est plus un témoin qualitatif que quantitatif d'une exposition actuelle ou ancienne au béryllium étant donné que l'élimination par la voie urinaire peut se faire pendant plusieurs années. Le dosage sanguin de béryllium n'est également pas assez sensible (4).

D'autres techniques pour le suivi médical sont encore en cours d'investigation. Fireman *et al.* (67) propose, par exemple, une surveillance biologique par recueil d'expectorations induites chez les salariés exposés au béryllium. Le pourcentage d'accumulation et la taille des particules sont recherchés dans ces expectorations. Ainsi une accumulation de 92% de particules inférieures à 5µm serait significativement corrélée avec un test de prolifération lymphocytaire positif. Cependant, la technique utilisée est plutôt contraignante pour le salarié étant donné qu'il faut inhaler un aérosol de sérum salé pour dissoudre les sécrétions bronchiques et ainsi stimuler la toux. L'étude française récente de Radauceanu *et al.* (68) a, elle, proposé comme indicateur d'exposition biologique la mesure de béryllium et de biomarqueurs d'effets précoces d'exposition dans le condensat d'air exhalé. Ce condensat

est obtenu après le recueil et le refroidissement à -4°C de l'air exhalé par un sujet au repos pendant 30 minutes. Les biomarqueurs d'effets précoces sur le poumon mesurés sont des marqueurs de l'inflammation (protéines totales, $\text{TNF}\alpha$) et les marqueurs du stress oxydant et nitrosant reflètent de la réaction pathogénique de l'organisme face au béryllium. Le béryllium a été mesuré également dans le condensat et en parallèle aussi dans les urines par la même méthode par spectrométrie de masse à plasma induit. 120 travailleurs ont été recrutés dans 8 entreprises où l'exposition au béryllium a été objectivée par des mesures atmosphériques et surfaciques. Elles appartenaient aux secteurs aéronautique, électronique et électromécanique et de production d'aluminium pour le groupe exposé (83 salariés) et aux entreprises de nettoyage et de restauration pour le groupe non exposé (37 salariés). Les résultats montrent que parmi les salariés exposés à différentes formes de béryllium, la durée et l'intensité de l'exposition sont associées à certains biomarqueurs de l'inflammation et du stress oxydant. Le béryllium mesuré dans le condensat d'air exhalé était significativement plus élevé dans le groupe des exposés à des formes solubles avec, pour un sous-groupe relevant d'une exposition inférieure à 8 jours, un lien significatif avec l'indice d'exposition cumulée. Le niveau de béryllium dans le condensat n'était pas corrélé au niveau de béryllium dans les urines. Cette méthode d'analyse des biomarqueurs dans le condensat d'air exhalé pourrait être utilisée pour la surveillance biologique des salariés exposés au béryllium afin d'évaluer la dose interne au niveau des poumons et le retentissement local sur cet organe de façon non invasive. Cependant, pour être validée, des études supplémentaires doivent être menées, notamment une étude de comparaison avec le BeLPT qui n'a pas été réalisé dans cette présente étude.

2.7.4 Réparation

Les conséquences pathologiques de l'exposition au béryllium sont réparées au titre du tableau de maladie professionnelle n°33 du régime général de la Sécurité Sociale. Ce tableau définit le cadre de présomption d'origine des maladies dues au béryllium et ses composés. La dernière mise à jour du tableau date du 11 février 2003 (Cf. annexe 4) Ce tableau comprend les manifestations locales et générales. Les manifestations locales concernent les dermites aiguës irritatives ou eczématiformes récidivantes et les conjonctivites avec un délai de prise en charge de 5 jours. Les manifestations générales comprennent la béryllose aiguë et la béryllose chronique. La forme aiguë figure sous le

terme de « broncho-pneumopathie diffuse avec apparition retardée de signes radiologiques ». Le délai entre la cessation d'exposition au béryllium et la première constatation médicale de la maladie (ou délai de prise en charge) doit être inférieur à 30 jours. La béryllose pulmonaire chronique est désignée dans le tableau par les termes de « fibrose pulmonaire diffuse avec signes radiologiques, troubles fonctionnels et signes généraux, confirmée par des épreuves fonctionnelles respiratoires ». Le délai de prise en charge est de 25 ans. Il n'y a pas de durée minimale d'exposition au béryllium étant donné que c'est une affection du fait de l'absence de relation dose-effet retrouvé et du développement immuno-allergique de la pathologie. Les travaux susceptibles d'exposer au risque de béryllose figurent dans la liste indicative de la colonne de droite du tableau. Elle mentionne le broyage et le traitement du minerai, la fabrication et l'usinage du béryllium et de ses alliages, la fabrication et l'utilisation de poudres à base de sels de béryllium.

Lorsque les conditions exigées du tableau ne sont pas réunies, la demande de reconnaissance en maladie professionnelle reste possible, par le biais du Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) qui statue sur le lien direct entre la pathologie et le travail de la victime, au titre de l'article L.461-1 alinéa 3 du code de la Sécurité Sociale. Le cancer broncho-pulmonaire ne figure pas dans la liste des maladies du tableau. Il est possible de le faire reconnaître comme maladie professionnelle hors tableau en lien direct et essentiel au titre de l'article L.461-1 alinéa 4.

3 Matériels et Méthodes

3.1 Matériel de l'étude

Pour répondre à notre objectif d'identifier les éléments cliniques et professionnels permettant d'aboutir au diagnostic de béryllose pulmonaire chronique et de déterminer les différentes situations d'approche de la béryllose pulmonaire chronique pouvant se présenter au professionnel de santé, nous nous sommes intéressés à étudier une série de cas de bérylloses pulmonaires avérées, vus en consultation à l'unité fonctionnelle des pathologies professionnelles et environnementales de l'hôpital Avicenne (Groupe des hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis). Cette série comprend 12 dossiers qui ont été répertoriés entre 2001 et 2015 et qui ont fait l'objet d'une déclaration de maladie professionnelle au titre du tableau numéro 33 du régime général. Les données ont été recueillies à partir des pièces du dossier (comptes-rendus hospitaliers, certificats médicaux, résultats des examens complémentaires disponibles). Il faut noter que la majorité des cas proviennent de la même entreprise que nous avons appelée fonderie Y pour la distinguer. Il s'agit d'une fonderie de la région parisienne réalisant des activités de fonderie traditionnelle, de fonderie à cire résiduelle et de fonderie d'art. La Caisse Régionale d'Assurance Maladie (CRAM) a mené des mesures atmosphériques dans cette fonderie suite à l'apparition de cas de bérylloses.

3.2 Méthode

L'étude des dossiers porte sur 2 axes descriptifs regroupant les différents éléments amenant au diagnostic de béryllose pulmonaire chronique.

- Le premier axe est en rapport avec la présentation médicale de la maladie. Il s'agit des éléments cliniques et paracliniques du tableau médical ayant orienté ou confirmé le diagnostic de béryllose pulmonaire chronique.

Les données recueillies concernent :

- la symptomatologie initiale
- les examens complémentaires

- l'étiquetage initial de la pathologie en sarcoïdose
 - l'évolution clinique
 - le délai d'apparition des premiers signes
 - le délai entre le début des troubles et la déclaration en maladie professionnelle.
- Le second axe concerne l'exposition professionnelle au béryllium et ses caractéristiques.

Les données recueillies concernent :

- les secteurs d'activité
- le type d'entreprise
- le type de postes
- le type de tâches réalisées
- la durée de l'exposition

Nous verrons ensuite de façon qualitative quelles ont été les différentes situations d'approche du diagnostic de la maladie pour chacun des cas et quelles problématiques se posent pour le médecin du travail qui serait confronté à ce genre de situation.

4 Résultats

4.1 Tableaux récapitulatifs

La description détaillée des douze cas cliniques figure en annexe 5. Les données ont été synthétisées en trois tableaux concernant la symptomatologie, les examens complémentaires et l'exposition au béryllium.

4.1.1 Tableau concernant la symptomatologie

Cas	Année 1ères manifestations	Symptômes initiaux	Etiquetage initial sarcoïdose	Année du diagnostic de BPC	Année reconnai-ssance MP 33	Délai entre début maladie et diagnostic BPC	Evolution Symptômes
A	1992	AEG +dyspnée d'effort + toux chronique	Oui en 1993	2003	2003	11 ans	Etat respiratoire stable sous corticoïdes
B	1999	Dyspnée d'effort + toux sèche + AEG	Oui en 2000	2001	2001	2 ans	Atteinte multi-viscérale faisant persister le doute avec une sarcoïdose
C	1993	Dyspnée d'effort + toux	Non	1993	1993	1 an	Pneumothorax en 1994, évolution vers une cortico et une oxygéo dépendance nécessitant une transplantation Décès en 2009
D	1999	Dyspnée d'effort	Non	2005	2007	6 ans	Etat stable sous faible taux de corticoïde
E	2008	Toux chronique	Non	2008	2009	1 an	Oxygéo et cortico dépendant + insuffisance cardiaque sévère
F	1981	Toux + dyspnée d'effort	Non	2010	2010	29 ans	Etat stable sans tt + dyspnée d'effort persistante

G	2003	Dyspnée d'effort	Non	2003	2004	1 an	Oxygéo et corticodépendant à forte dose perdu de vue depuis 2009
H	1987	Asthénie + dyspnée d'effort	Non	1988	1988	1 an	Stable puis rechute avec aggravation de la dyspnée
I	1989	Image anormale sur RP	Oui en 1989	2009	2013 ?	20 ans	Stable sous corticoïdes apparition en 2009 d'une dyspnée d'effort et d'une toux perdu de vue en 2013
J	2004	Toux + dyspnée d'effort + perte de poids	Oui en 2005	2009	2010	5 ans	Etat respiratoire stable sous faible dose de corticoïdes
K	2009	Toux chronique + expectorations	En 2011 hypothèse évoquée mais non affirmée	2011	2013	2 ans	Etat respiratoire stable sous corticothérapie mais nombreux effets secondaires
L	1998	Dyspnée d'effort + AEG	Non	2001	2002	3 ans	Dégradation de son état respiratoire, progression des lésions de fibrose

Tableau 2 : Tableau récapitulatif de la symptomatologie des cas (AEG=altération de l'état général ; ttt=traitement ; MP=maladie professionnelle)

4.1.2 Tableau concernant les examens complémentaires

Cas clinique	RP initiale	EFR initiales	TDM thoracique	Histologie LBA	Biopsies pulmonaires	Mutation HLADPglu69	BeLPT
A	Non dispo	Trouble ventilatoire mixte DLCO normale	Opacités pulmonaires avec nodules + opacités péribronchovasculaires+ ADP médiastinales	Hyper-cellularité avec lymphocytose élevée CD4/CD8=1,75	Granulomes épithélioïdes et géantocellulaire sur la lobaire moyenne droite	Non dispo	En 2003 : positif sur sang
B	Syndrome interstitiel bilatéral	Syndrome restrictif CPT=65% DLCO normale hypoxémie d'effort	Hyperdensité en verre dépoli des 2/3 supérieur du thorax avec présence de micronodules disséminées et de lignes septales épaissies + ADP hilaires et médiastinales	Lymphocytose à 60% de type CD4	Granulome sarcoïdique au niveau de la bronche lobaire moyenne	Non présente	Sur sang en 2001 : négatif Sur LBA en 2003 : positif
C	Syndrome interstitiel + ADP hilaires	Syndrome restrictif + diminution DLCO à 30%	Lésions de fibrose dans les 2 champs pulmonaires	Hyper-cellularité avec rapport CD4/CD8=1,5	Granulomes non nécrosants	Présente	En 2004 Sur sang : négatif Sur LBA : positif
D	Non dispo	Syndrome obstructif + diminution de la DLCO à 66%	Micronodules et zones de verre dépoli bilatérales	Alvéolite Lymphocytaire Avec rapport CD4/CD8= 7.69	Pas de granulomes épithélioïdes retrouvés mais remaniements fibreux avec réactions inflammatoires	Non dispo	En 2007 : positif sur sang et sur LBA

E	Syndrome réticulo micro nodulaire diffus	Syndrome obstructif sévère+ diminution DLCO 41%	Opacités interstitielles diffuses + adénopathies bilatérales	Lymphocytose avec rapport CD4/CD8 élevé	Granulomes non nécrosants incrustés de particules brunâtres et de corps conchoïdes (aspect typique)	Non dispo	En 2008 : positif sur sang
F	Non dispo	Syndrome obstructif sévère + diminution DLCO 47%	Syndrome micronodulaire diffus	Non dispo	Non dispo	Présente	En 2010 : positif sur sang
G	Densification interstitielle bilatérale	Syndrome restrictif modéré + diminution DLCO	Fibrose interstitielle culminale à prédominance droite avec une atteinte ganglionnaire médiastinale	Lymphocytose alvéolaire majeure à cellules CD4+	Non dispo	Présente	En 2003 : positif sur sang et sur LBA
H	Syndrome interstitiel	Trouble obstructif modéré + diminution DLCO 37%	Emphysème + kystes parenchymateux bilatéraux + plages de verre dépoli + signes de fibrose (foyer en rayon de miel)	Hyper lymphocytose rapport très élevé CD4/CD8 à 12	Absence de granulome	Non dispo	En 2010 : positif sur sang
I	Image anormale	Trouble ventilatoire mixte + DLCO légèrement diminuée	En 2009 : syndrome micronodulaire diffus + épaissements péribroncho vasculaires + plages de condensation lobe sup droit et lobes inf ; En 2013 : masses de fibrose avec distorsion des apex	LBA normal	Présence de granulomes	Non dispo	En 2010 : positif sur sang

J	Non dispo	Syndrome restrictif (CPT 59%) + baisse DLCO 40%	Apparition de lésions micronodulaires bronchiolaires diffuses dans les 2 champs	Hyper-lymphocytose	Granulomes épithélioïdes et gigantomitotiques	Non dispo	En 2009 : deux fois positifs sur sang
K	Non dispo	Léger syndrome restrictif CPT 77% Sur 2 nd EFR : Baisse DLCO 53%	Images en rayon de miel associées à des épaissements septaux réguliers et à des opacités en verre dépoli intéressant le lobe supérieur droit et les bases + nodules sous pleuraux	Alvéolite lymphocytaire	Pas de granulome retrouvé	Présente	En 2010 : BeLPT positifs sur sang et sur LBA à 2 reprises
L	Multiples opacités alvéolaires diffuses et bilatérales prédominant aux lobes inférieurs	Syndrome restrictif modéré + diminution DLCO 55%	Multiples condensations nodulaires dans les régions inférieures + discrète hyperdensité en verre dépoli + épaissement péri-broncho-vasculaire + distorsion du segment dorsal droit + quelques bronchectasies par traction	Alvéolite lymphocytaire avec rapport CD4/CD8 à 3.58	Granulomes épithélioïdes de distribution alvéolaire avec intégrité des parois vasculaires	Présente	En 2001 : BeLPT positifs sur sang et sur LBA

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des examens complémentaires réalisés (TDM=tomodensitométrie, LBA=liquide bronchio-alvéolaire, EFR=explorations fonctionnelles respiratoires, DLCO=diffusion libre du monoxyde de carbone, CPT=capacité pulmonaire totale, ADP=adénopathies)

4.1.3 Tableau concernant l'exposition

Cas Clinique	Type de poste	Tâches réalisées	Activité de l'entreprise	Début d'exposition	Fin d'exposition	Exposition cumulée	Délai d'apparition de la BPC
A	Ajusteur-monteur-câbleur	Usinage	Fabrication d'équipements pour la meunerie	1989	1995	6 ans	3ans
B	Fondeur	Usinage + coulées continues	Fonderie Y	1994	1999	5 ans	5 ans
C	Fondeur	Usinage + coulées continues	Fonderie Y	1989	1993	4 ans	4 ans
D	Fondeur	Four de fusion	Fonderie Y	1995	2000	5 ans	4 ans
E	Fondeur	Moulage noyautage coulées continues	Fonderie Y	1975	1990	15 ans	33ans
F	Fondeur	Four de fusion + nettoyage des fours	Fabrication de pièces en alliage de cuivre	1964	1992	28 ans	17 ans
G	Directeur des ressources humaines	Administratif, se rend dans l'atelier des fours	Fonderie Y	1995	2003	8 ans	8 ans
H	Fondeur	Usinage + coulées continues	Fonderie Y	1971	1988	17 ans	16 ans
I	Prothésiste dentaire	Usinage coulage d'alliages	Laboratoire de fabrication de prothèses dentaires	1987	1992	5 ans	2 ans
J	Prothésiste dentaire	Usinage coulage d'alliages	Laboratoire de fabrication de prothèses dentaires	2001	2004	3 ans	3 ans
K	Fondeur	Coulées continues	Fonderie Y	2002	2003	1 an	7 ans
L	Fondeur	Coulées continues	Fonderie Y	1994	2001	7 ans	4 ans

Tableau 4 : Tableau récapitulatif de l'exposition au béryllium des cas

Fonderie Y = fonderie de la région parisienne réalisant des activités de fonderie traditionnelle, de fonderie à cire résiduelle et de fonderie d'art

4.2 Résultats selon les axes d'étude

4.2.1 Premier axe

Le premier axe de notre étude est en rapport avec le tableau médical de la béryllose pulmonaire chronique sur le plan clinique et paraclinique.

En ce qui concerne les symptômes initiaux, la dyspnée d'effort est présente dans 9 cas sur 12 (75%), la toux chronique dans 7 cas sur 12 (58%) et l'altération de l'état général dans 4 cas sur 12 (33%). La moyenne d'âge de l'échantillon lors du début de la pathologie est de 39 ans.

Concernant les examens complémentaires, la radiographie pulmonaire montre, le plus souvent lorsque le résultat est disponible, un syndrome interstitiel. Les explorations fonctionnelles respiratoires montrent dans 6 cas sur 12 (50%) un syndrome restrictif, dans 4 cas sur 12 (33%) un syndrome obstructif, dans 2 cas sur 12 (17%) un syndrome mixte. La diminution de la DLCO est retrouvée dans 10 cas sur 12, parfois de façon sévère et cela dès le début de la pathologie. L'imagerie thoracique faite au début de la maladie montre, dans tous les cas, des lésions et pour la moitié déjà à un stade évolué de fibrose. L'aspect micro-nodulaire et la présence de plages de verre dépoli sont présents dans 8 cas sur 12. Pour ce qui est de l'analyse cytologique du LBA, il est retrouvé une alvéolite lymphocytaire dans les 10 cas pour lesquels le résultat de l'analyse du LBA était disponible et cette hyper lymphocytose avait à chaque fois un rapport CD4/CD8 élevé. Un cas présente une analyse du LBA normale. En ce qui concerne l'anatomo-pathologie des biopsies pulmonaires, les résultats ne sont disponibles que dans 10 cas sur 12, soit parce que cet examen n'a pas été fait, soit parce que le compte-rendu du résultat n'a pas été retrouvé dans le dossier médical. Sur les 10 résultats disponibles, 7 biopsies montrent des granulomes non nécrosants, épithélioïdes et géantocellulaires ; 3 cas ne présentent pas de granulomes épithélioïdes mais 1 des 3 cas montrent des zones de remaniements fibreux accompagnées d'une réaction inflammatoire. La recherche génétique pour retrouver la mutation HLADPglu69 a été menée dans 6 cas sur 12. Elle est présente dans 5 cas des 6 cas testés. Le BeLPT a été réalisé pour tous les patients, que ce soit sur sang ou sur LBA. 6 cas présentent un BeLPT positif sur sang. Le BeLPT a été testé sur sang et sur LBA chez 6 personnes, il s'est révélé positif sur les 2 tests chez 4 patients. Pour 2 cas, le BeLPT réalisé sur sang est négatif alors que le BeLPT réalisé sur LBA est positif.

Dans 4 cas sur 12, la personne était d'abord étiquetée atteinte d'une sarcoïdose (cas A, B, I et J). Pour les cas K, la sarcoïdose faisait partie d'une hypothèse diagnostique mais n'avait pas été affirmée.

Le délai moyen entre le début de l'exposition professionnelle au béryllium et l'apparition des premiers signes de la maladie, dans cette série de cas, est de 8,8 ans avec un minimum de 2 ans et un maximum de 33 ans. La médiane se situe à 4,5 ans. En ce qui concerne le délai entre le début de la maladie et le diagnostic final de béryllose pulmonaire chronique, les délais sont très variables. Il a fallu en moyenne 7 ans avec un minimum de 1 an jusqu'à un maximum de 29 ans. La médiane est à 2,5 ans.

L'évolution clinique présentée par ces patients est variable selon les cas. 6 sur 12 cas présentent un état stable sous corticothérapie à plus ou moins forte dose et 3 de ces 6 cas sont sous oxygénothérapie également. 4 cas sur les 12 présentent un état instable au niveau de la fonction respiratoire avec un retentissement physiopathologique majeur. Un patient, en attente d'une greffe pulmonaire, est décédé des suites de sa pathologie ; il était âgé de 53 ans. Un seul cas est à ce jour dans un état stable ne nécessitant aucun traitement mais seulement une surveillance régulière.

4.2.2 Second axe

Le second axe concerne l'exposition professionnelle et ses caractéristiques c'est-à-dire le type de poste, le type de tâches réalisées, le type d'entreprise, les secteurs d'activité et la durée de l'exposition.

Concernant l'exposition professionnelle au béryllium et ses caractéristiques, parmi les 12 cas, 8 sont fondeurs, 2 prothésistes dentaires, 1 ajusteur-monteur et 1 a un emploi de type administratif. Les secteurs d'activité représentés sont en majorité ceux de la fonderie de métaux non ferreux puis celui de la fabrication de prothèses dentaires et celui de la mécanique générale pour l'ajusteur-monteur. Les tâches réalisées sont de plusieurs types selon le poste : usinage, coulées continues, moulage-noyautage, fusion, coulées d'alliages dans les moules réfractaires (prothésistes dentaires). Sur les 12 situations, 8 travaillent dans la même fonderie (fonderie Y) en tant que fondeurs et un salarié a un emploi de type administratif. Il s'agit de M. G qui est amené à se rendre quotidiennement, entre 15

minutes et 1 heure dans les ateliers. C'est dans cette fonderie que des campagnes de mesures ont été faites par la CRAM en 1990 et 1995 pour évaluer l'exposition au béryllium des opérateurs (69). Les mesures ont confirmé l'exposition au béryllium avec des dépassements de la VLEP. Les mesures ont montré des dépassements de 1,5 à 3 fois la VLEP ($2 \text{ mg}/\mu^3$) au niveau de la plate-forme de fusion. L'exposition a été plus importante au niveau du tour à écroûter (usinage des pièces) avec des résultats dépassant de 7 fois la VLEP en mesure individuelle et 40 fois la VLEP lors des prélèvements de proximité autour de cette machine.

Pour l'ensemble des cas, la durée de l'exposition, autrement dit l'exposition cumulée, varie de 1 an à 28 ans avec une moyenne à 8,7 ans et une médiane à 5,5 ans.

4.3 Modes de présentation de la maladie

Les cas C, D, E, G, K et L illustrent la situation où l'exposition au béryllium est connue dans l'entreprise. Ils proviennent tous de la même fonderie (fonderie Y) où des mesures ont attesté de l'exposition au béryllium. D'ailleurs pour les cas C, G, K et L, le diagnostic a été posé au maximum au bout de 3 ans. Par contre, pour le cas D ayant pourtant travaillé dans la même fonderie, le diagnostic de béryllose a été confirmé au bout de 6 ans lorsqu'il a consulté en consultation de pathologies professionnelles. Ce retard de diagnostic, alors que l'exposition au béryllium était connue, ne s'explique pas vraiment dans le dossier du salarié. Il se peut que le médecin du travail n'ait pas été au courant de la situation clinique du salarié. De plus, bien que plusieurs cas de bérylloses pulmonaires chroniques aient été déclarés, et ce depuis 1988, cela n'a pas empêché l'apparition d'autres cas. La prise en compte du risque de l'exposition au béryllium ne semble pas avoir été effective ainsi que la prévention individuelle et collective. En plus des moyens de prévention technique à mettre en place, cette situation pose également la question de la surveillance médicale à mettre en place par le médecin du travail, quelles sont les modalités de ce suivi et quelle est la prise en charge des salariés sensibilisés ou malades.

Les cas F et H illustrent une autre situation d'approche du diagnostic de la béryllose lorsque les sujets présentent une symptomatologie respiratoire et que l'origine d'une exposition professionnelle se pose. Le cas F présentait une toux et une dyspnée d'effort associées à l'imagerie à un syndrome micronodulaire diffus en 1981. Lors de la

consultation en pathologies professionnelles en 2010, l'interrogatoire sur son parcours professionnel a mis en évidence, du fait de son poste de travail de fondeur dans une entreprise de fabrication de pièces en alliages de cuivre, qu'il était probablement exposé au béryllium. Le diagnostic de béryllose n'a été posé qu'à ce moment-là, menant le délai entre le début des symptômes et le diagnostic à 29 ans. Du fait de ce retard diagnostique, il a continué à être exposé au béryllium pendant encore 11 ans après le début de la maladie (de 1981 à 1992). Le cas H est particulier, il s'agit du premiers cas de notre série de bérylloses pulmonaires chroniques diagnostiquées dans la fonderie Y. Le salarié présentait une dyspnée d'effort associée à une asthénie. L'origine d'une exposition professionnelle s'est alors posée et, du fait des activités exercées dans cette fonderie avec utilisation d'alliages contenant du béryllium, l'exposition a été fortement suspectée. La reconnaissance en maladie professionnelle a été faite en 1988, 1 an après le début des troubles et consolidée en 1989 avec un taux d'IPP (incapacité permanente partielle) à 10%. Il a été revu en consultation de pathologies professionnelles en 2010 pour attester de sa rechute et de la dégradation de son état afin que son taux d'IPP soit réévalué. Il n'a pas été possible de retrouver dans le dossier qui est le médecin à l'origine de la déclaration et donc de la suspicion de l'exposition au béryllium. Est-ce le médecin du travail en charge à l'époque de cette entreprise ? Est-ce le médecin traitant ou pneumologue qui s'occupait de lui pour sa symptomatologie respiratoire ? Par la suite, l'apparition de plusieurs cas de bérylloses ultérieurs a déclenché les campagnes de mesures effectuées en 1990 et 1995 dans cette fonderie. Ces deux cas montrent l'importance de l'interrogatoire sur le *cursus laboris* face à l'apparition d'une symptomatologie afin de rechercher une possible exposition professionnelle. Du point de vue du médecin du travail, les questions sous-jacentes à cette situation d'approche de la pathologie portent sur le type de manifestations cliniques orientant vers le diagnostic de béryllose et le type de postes de travail et tâches réalisées faisant suspecter une possible exposition au béryllium.

Les cas A, B, I et J illustrent une autre situation pouvant se présenter au médecin lorsqu'un diagnostic de sarcoïdose est posé et qu'il est remis en cause après une certaine durée. D'ailleurs, la durée entre le début des symptômes et le diagnostic de béryllose pulmonaire chronique est plutôt longue entre 5 et 20 ans pour les cas A, I et J. Ce sont la persistance des troubles, l'évolution défavorable de la symptomatologie et de l'imagerie, la non réponse ou la dépendance au traitement qui ont poussé le professionnel de santé à suspecter que le diagnostic initial était peut être erroné. Pour le cas B, appartenant à la

fonderie Y, le diagnostic de sarcoïdose a été quand même posé bien que l'exposition au béryllium était connue dans l'entreprise. Mais ce diagnostic a été redressé toutefois rapidement au bout de 2 ans après le début des symptômes. Encore ici, il est démontré l'importance d'un interrogatoire exhaustif sur le milieu professionnel où a évolué le salarié. Le médecin du travail peut être sollicité a posteriori dans ce genre de situation et sa connaissance des postes de travail et des risques associés est primordiale pour rechercher une possible exposition professionnelle.

Le rôle et la stratégie d'action du médecin du travail dans chacune de ces situations d'approche du diagnostic de béryllose pulmonaire chronique sont discutés dans la partie suivante.

5 Discussion

5.1 Etude descriptive des 12 cas

5.1.1 Eléments cliniques et paracliniques

Le premier axe de notre analyse portait sur la présentation médicale de la maladie c'est-à-dire les éléments du tableau médical sur le plan clinique et paraclinique.

En ce qui concerne les symptômes initiaux, ils étaient assez uniformes en début de maladie. 75% avaient une dyspnée d'effort, 58% une toux chronique et 33% une altération de l'état général du même ordre de grandeur que la fréquence des anomalies cliniques décrites par Marchand-Adam *et al.* avec 67% pour la dyspnée d'effort, 53% pour la toux et 36% pour l'altération de l'état général (4).

Concernant les résultats des EFR, 50% présentaient un syndrome restrictif et 33% un syndrome obstructif ce qui correspond aux données de Marchand-Adam *et al.* (4) indiquant un syndrome restrictif dans 20 à 46% des cas, un syndrome obstructif dans 14 à 39% des cas et une diminution de la DLCO dans 31 à 36% des cas. Cette dernière donnée est par contre différente pour notre échantillon pour qui la baisse de la DLCO a été retrouvée dans 83% des cas. La DLCO étant un marqueur précoce d'atteinte et de sévérité de la maladie (4,25), cela signifie que les cas de notre échantillon présentaient un retentissement sur l'hématose déjà important dès le début de leur maladie.

L'imagerie thoracique, faite au début de la maladie, montrait dans tous les cas des lésions. La moitié était à un stade déjà évolué de fibrose, ce qui va dans le sens, aussi, de la sévérité des bérylloses présentées par nos cas. Les examens complémentaires constituent un faisceau d'arguments qui peuvent orienter vers le diagnostic de béryllose mais dans certaines situations, il est difficile de différencier la béryllose du diagnostic de sarcoïdose (4,17,41). L'aspect micro-nodulaire et la présence de plages de verre dépoli retrouvés dans 8 des cas sont les aspects les plus fréquents dans l'imagerie de la béryllose (4). Cet aspect micronodulaire sans le verre dépoli est retrouvé aussi fréquemment dans les images tomodensitométriques lors d'une sarcoïdose (42). L'analyse cytologique du LBA dans les 10 cas pour lesquels le résultat de l'analyse du LBA était disponible montrait une hypercellularité associée à une alvéolite lymphocytaire à prédominance de CD4, ce qui est

semblable à ce qui est retrouvé habituellement lors d'une berylliose mais aussi lors d'une sarcoïdose (4). De même, l'histologie des biopsies pulmonaires lorsqu'elles ont été réalisées, a montré dans 2/3 des cas, un aspect typique de granulomes épithélioïdes gigantocellulaires non nécrosants retrouvés dans la berylliose et dans la sarcoïdose (4). Un cas ne présentait pas de granulomes mais une fibrose interstitielle pouvant faire penser que l'évolution classique de la maladie avait engendré le remplacement des granulomes par de la fibrose. Et deux autres cas présentaient une biopsie normale ce qui n'exclut pas pour autant le diagnostic de berylliose (4).

La recherche génétique, menée chez 6 patients pour retrouver la mutation HLADPglu69, était positif à 83% ce qui est concordant avec la littérature scientifique qui indique que cette mutation est exprimée chez 80 à 97% des malades contre 30 à 35% dans la population générale (6,16,24).

Dans cette série de cas, le BeLPT a été fait à chaque fois. Son protocole de réalisation était plutôt hétérogène selon les cas. Il était soit fait sur un seul prélèvement sanguin, soit sur deux prélèvements sanguins, soit réalisé sur sang et/ou sur LBA. Il est normalement préconisé de réaliser deux prélèvements simultanés sur sang à analyser dans 2 laboratoires différents si possible (17). Lorsque le BeLPT est réalisé sur LBA, un prélèvement suffit. Si le test est limite, il doit être refait. Le test a été fait a posteriori du diagnostic de berylliose pour les cas C et H. Ce test n'était de toute façon pas une condition nécessaire dans le tableau pour la reconnaissance en maladie professionnelle. Il s'agit, également, des 2 cas de diagnostic les plus anciens : 1988 et 1993. Pourtant le test a été développé à partir des années 1970 (27). Toutefois, il n'était peut être pas encore mis en place en France à cette époque. Le BeLPT, lorsqu'il est positif, est réellement un test de confirmation du diagnostic, c'est pour cela que même s'il n'est pas nécessaire pour la reconnaissance en maladie professionnelle, il est d'une grande aide et est déterminant pour différencier du diagnostic de sarcoïdose. Pour le cas de M. K, les deux hypothèses de départ étaient d'emblée la sarcoïdose et la berylliose. La réalisation du BeLPT qui s'est révélé positif sur sang et sur LBA a permis de trancher en faveur de la berylliose d'emblée. Cela a permis de ne pas perdre de temps pour la prise en charge médico-sociale. Dans notre échantillon, 4 cas sur 12 étaient d'abord étiquetés comme ayant une sarcoïdose. Il est estimé qu'environ 6% des personnes diagnostiquées pour une sarcoïdose sont en fait atteintes d'une berylliose pulmonaire chronique (17,41).

Concernant le délai d'apparition des premiers signes après le début de l'exposition professionnelle au béryllium, la moyenne est à 8,8 ans. Selon la littérature, la période de latence varie de quelques mois jusqu'à 40 ans avec une moyenne de 10,2 ans (4).

La durée en moyenne entre les premières manifestations de la maladie et le diagnostic final de béryllose est de 7 ans avec un minimum de 1 an et un maximum de 29 ans. Ce délai est long et corrobore les difficultés rencontrées pour établir le véritable diagnostic. Le délai était plus court pour la plupart des cas travaillant dans la fonderie Y où l'exposition au béryllium était connue d'où une durée plus courte à 2,5 ans pour la médiane car la plupart des cas de notre échantillon provenait de cette fonderie.

Les évolutions des 12 cas vont dans le sens que la béryllose pulmonaire chronique est une pathologie grave. Un décès est constaté et seulement un patient a eu une évolution favorable avec un état respiratoire stable sans nécessité d'un traitement au long cours. Contrairement à la sarcoïdose, la béryllose est de mauvais pronostic, le taux de mortalité varie de 2,5 à 38% selon les études (4,12). De plus, il n'existe pas de traitement étiologique, la thérapeutique proposée est seulement symptomatique pour limiter la réponse inflammatoire de l'organisme. La majorité des décès survient après 15 ans d'évolution (4), ce qui était le cas de l'homme décédé avec un début de la maladie en 1993 et une évolution clinique vers la mort survenue en 2009.

5.1.2 Eléments professionnels

Concernant l'exposition professionnelle au béryllium et ses caractéristiques, parmi les 12 patients 8 étaient fondeurs, 2 prothésistes dentaires, 1 ajusteur-monteur et 1 avait un emploi de type administratif en tant que directeur des ressources humaines dans la fonderie Y. Les secteurs d'activité représentés sont en majorité ceux de la fonderie de métaux non ferreux puis celui de la fabrication de prothèses dentaires et celui de la mécanique générale pour l'ajusteur. Ces secteurs correspondent en proportion à ceux mentionnés par l'étude française de Vincent *et al.* (3). Pour mémoire, cette étude, précédemment décrite dans la première partie (paragraphe 2.2.2 p.15), estimait qu'au total, en France, entre 9300 et 14400 salariés étaient exposés avec entre 7000 et 11100 pour les secteurs industriels et entre 2500 et 3300 pour les prothésistes dentaires. Les tâches réalisées par les salariés de notre échantillon (usinage, coulée continue, fusion, moulage-

noyautage) sont fortement exposantes aux poussières et aux fumées de béryllium (15,49). L'évaluation des niveaux d'exposition atmosphériques dans les entreprises françaises menée par Vincent *et al.* (15), retrouvait les expositions les plus importantes pour les travaux de fusion et de coulées de métal en fonderie. 8 des 12 salariés provenaient de la fonderie Y. Suite à l'apparition de cas de bérylloses, la CRAM a effectué des mesures qui ont montré des dépassements importants de la VLEP. C'est dans cette fonderie que le salarié qui avait un emploi de type administratif et donc qui ne manipulait pas de béryllium a développé la maladie.

Pour ce qui est de la durée de l'exposition, la moyenne entre le début et la fin de l'exposition était de 8,7 ans avec un minimum de 1 an et un maximum de 28 ans. Selon la littérature, la plupart des cas apparaissent après une durée d'exposition supérieure à 2 ans même si certains cas ont été décrits pour des expositions seulement de quelques semaines (6).

5.2 Rôle du médecin du travail dans différentes situations d'approche du diagnostic

L'étude de ces 12 dossiers illustre les différentes situations d'approche de la pathologie pouvant se présenter aux professionnels de santé et notamment au médecin du travail. La plus représentée dans notre échantillon correspond aux cas où l'exposition professionnelle au béryllium dans l'entreprise est connue. Dans deux autres cas, il s'agit de l'apparition de symptômes respiratoires qui font rechercher une étiologie professionnelle et permettent le diagnostic. Dans quatre autres situations, c'est l'évolution clinique d'une sarcoïdose qui fait interroger le *cursus laboris* et la découverte de l'exposition permettant le diagnostic. Ces trois présentations de la maladie interrogent différemment le médecin du travail aussi bien sur les circonstances et les conditions de son intervention que sur les moyens et les critères qu'il peut mobiliser pour y répondre.

5.2.1 Cas de l'exposition connue dans l'entreprise

Lorsque l'exposition au béryllium est connue dans l'entreprise du fait de ses activités et de l'utilisation d'alliages contenant du béryllium, le médecin du travail en charge de cette entreprise doit apporter sa contribution à la prévention primaire du risque. Certaines questions relèvent de dispositions préventives communes à l'utilisation de tous les toxiques industriels. D'autres sont propres à ce risque. Les recommandations concernant la prévention primaire diffèrent selon le type d'activité. Dans les industries primaires, comme les fonderies d'alliages de métaux non ferreux, le risque principal dépend de l'utilisation des alliages cupro-béryllium notamment dans des bronzes d'art, des alliages destinés aux industries de précision (horlogères, instrumentation etc...) (2). La faible teneur en béryllium (le plus souvent moins de 4%) n'est pas un facteur de prévention. Dans les industries de transformation les risques sont plus difficiles à identifier. Il peut s'agir de transformation ou de travail sur des produits semi finis en alliages contenant du béryllium. L'exemple des prothésistes dentaires et du travail sur les âmes de prothèse en alliages chrome, cobalt et éventuellement béryllium est le plus connu. Mais il arrive fréquemment que des travaux de finition transformation puissent concerner des produits contenant du béryllium sans que l'opérateur en ait réellement connaissance.

La première difficulté réside donc, dans de nombreux cas, à identifier la présence de béryllium dans l'entreprise. Les postes de travail dans l'entreprise utilisant du béryllium doivent être identifiés par le médecin du travail pour comprendre quel procédé industriel le salarié utilise. Comme cela a déjà été évoqué dans la partie des généralités (paragraphe 2.6.1 p.33), l'exposition peut varier selon le type de tâches (14). Les travaux en fonderie sont par exemple plus exposants que l'usinage de pièces. Cette tâche elle-même est plus exposante que les activités de soudage (15). L'exemple de l'entreprise (fonderie Y) d'où provient la majorité des cas décrits est significatif, les valeurs de concentration dans l'air pouvaient excéder de 1,5 à 3 fois la VLEP au niveau de la plate-forme de fusion, 7 fois la VLEP au niveau du tour à écroûter (usinage des pièces) en mesure individuelle. La taille des particules générées par l'usinage de béryllium varie selon la machine ou l'outil utilisé. Plus les particules émises sont petites, plus elles sont à risque de toxicité (51). De même, le risque est différent selon la nature chimique du béryllium et de ses composés. Par exemple, l'oxyde de béryllium, utilisé entre autres dans l'industrie de la céramique, semble le plus toxique des composés du béryllium (6,14). Cela est dû à la solubilité du composé qui sera plus toxique s'il est moins soluble du fait de sa clairance moindre et

donc de son élimination plus lente de l'appareil pulmonaire (6). Cependant, même si les risques de toxicité ne sont pas les mêmes, la contamination potentielle et le risque de développer la maladie sont possibles pour tous les composés de béryllium. La voie majoritaire et principale de contamination est la voie respiratoire. Bien que l'absorption cutanée semble faible, elle n'est pas à négliger car elle est suspectée de jouer un rôle dans le développement de la sensibilisation (22,58). D'ailleurs, la VLEP recommandée par l'ANSES en 2010 est également accompagnée d'une mention « peau ».

Il faut s'assurer que les moyens de prévention individuels et collectifs ont été mis en place pour éviter que le salarié soit exposé. La meilleure préconisation consiste à substituer le béryllium. Il s'agit de le remplacer par un autre matériau moins nocif. Il peut s'agir de matériaux de la famille de l'aluminium dont les propriétés physico-chimiques sont plutôt proches (7). Si cela n'est pas possible, les postes de travail exposant au béryllium doivent se faire en priorité en vase clos ou avec des moyens d'aspiration efficaces accompagnés d'une ventilation générale des locaux. Les équipements de protection individuelle comprennent une combinaison complète, des gants, des lunettes de sécurité et des appareils de protection respiratoire (masque à cartouche). Ces moyens de prévention technique sont plus détaillés au chapitre prévention technique 2.7.2 p.38. Comme l'indique la réglementation (article R 4412-149 et -150), lorsque des VLEP ont été établies pour un agent chimique dangereux, ce qui est le cas pour le béryllium, l'employeur fait procéder à des contrôles techniques par un organisme accrédité à le faire. Pour s'assurer que ces moyens de prévention sont efficaces, la surveillance du poste par prélèvements atmosphériques et surfaciques est donc indispensable pour vérifier qu'au plus près de la zone d'utilisation du matériau la teneur en béryllium est la plus faible possible. La contamination des zones périphériques, allées, autres postes, voire vestiaires bureaux ou cantines ne peut être acceptée. La VLEP actuellement fixée à $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ne concerne que le ou les postes directement exposants au béryllium. Elle ne peut en aucune manière être utilisée pour les autres lieux de l'entreprise. Cependant, même si les mesures respectent cette valeur, la littérature montre que le risque de développer une sensibilisation et une béryllose pulmonaire chronique est présent en-dessous de ce seuil (6,14,17). Cela peut s'expliquer en partie par l'absence de relation dose-réponse entre la concentration atmosphérique en béryllium et l'apparition d'une sensibilisation du fait du type de mécanisme immuno-allergique dans la genèse de la pathologie. Bien que des études (13,50) aient montré que les postes de travail exposant à une grande quantité de particules

de béryllium présentent un risque accru de sensibilisation et de béryllose chronique, cela semble plus en rapport avec le risque augmenté de potentiellement inhaler ou être en contact avec du béryllium dans ces postes. Cette réaction d'hypersensibilité retardée est donc plus ou moins indépendante de l'intensité de l'exposition. L'ANSES préconise une VLEP dite pragmatique mise en place pour les agents nocifs pour lesquels il s'avère impossible dans l'état actuel des connaissances de définir un seuil de toxicité. Tout niveau d'exposition, même faible, peut comporter un risque de provoquer un effet sanitaire. Cette VLEP « pragmatique » n'a donc pas pour but de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas de risque sanitaire mais de mettre à disposition des préventeurs un outil de prise en compte des risques afin de limiter les expositions à ces substances dangereuses (59). L'ANSES, dans son rapport de 2010, préconise d'abaisser cette valeur à $0,01\mu\text{g}/\text{m}^3$. Elle correspond au plus faible niveau d'exposition ($0,2\ \mu\text{g}/\text{m}^3$) pour lequel une béryllose en milieu professionnel a pu être observée et auquel a été appliqué un facteur de sécurité de 25 (58). L'ACGIH a déjà abaissé la norme en 2010 à $0,05\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (57).

Le contrôle de l'exposition ne dispense pas de mettre en place d'autres moyens d'évaluation des mesures de prévention et de leur efficacité, notamment par des moyens biologiques. La Société française de médecine du travail en partenariat avec celle de toxicologie ont établi des recommandations de bonne pratique en 2016 pour la surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques (SBEP) (70). Ces recommandations indiquent que pour mettre en place cette SBEP, l'indicateur biologique d'exposition doit répondre au mieux à un certain nombre de critères notamment la bonne spécificité vis-à-vis de l'agent chimique considéré, une sensibilité adaptée aux niveaux d'exposition attendus, une faible variabilité intra-individuelle, une relation connue avec les effets sanitaires (relation dose-effet). Le dosage urinaire du béryllium ne peut être utilisé à ce jour comme un indicateur d'exposition quantitatif puisqu'il n'a pas été montré de corrélation quantitative entre le niveau de l'exposition et la concentration en béryllium urinaire (63–65). Il existe des valeurs biologiques d'interprétation issues de la population générale mais celles-ci sont remises en cause par une étude récente suggérant que les niveaux retrouvés en population générale sont inférieurs aux valeurs proposées (36,66). Pour le milieu du travail, les valeurs biologiques d'interprétation ne sont pas encore déterminées. Le dosage de béryllium urinaire peut toutefois être considéré comme un marqueur d'exposition qualitatif. Dans le cas de dosages urinaires successifs négatifs chez un salarié, l'apparition d'un résultat positif

ultérieur peut signifier qu'il a été en contact avec le béryllium et donc que les mesures de prévention mises en place n'ont pas été suffisantes.

La stratégie de la surveillance médicale des salariés exposés au béryllium a été évoquée dans le chapitre 2.7.3. p.39. Le médecin du travail doit s'interroger sur son organisation : déterminer la fréquence des visites, la nature du suivi, des examens complémentaires à faire et de la fréquence de leur réalisation. Le béryllium étant classé dans la catégorie 1B par l'Union Européenne, le salarié exposé doit obligatoirement bénéficier d'une surveillance individuelle renforcée au titre de l'article R 4624-23 du Code du travail. A l'embauche, il convient d'éviter d'exposer des sujets présentant des affections respiratoires. Il peut être également réalisé à l'embauche, des examens complémentaires servant de référence tels que la radiographie du thorax et des EFR avec une DLCO. Toutefois la sensibilité de la radiographie pulmonaire est faible (46%) en début de maladie (4). Les EFR constituent un indicateur sensible d'alvéolite subaigüe ou chronique par l'altération précoce durable et constante de la DLCO (4,25). Ces examens pourront être réitérés dans le cadre de la surveillance médicale organisée par le médecin du travail. Cette démarche aurait pu être bénéfique pour le cas de M. I. Il était en formation de prothésiste dentaire de 1987 à 1989, lorsqu'il a eu les premières manifestations de sa maladie avec l'apparition d'une image anormale sur une radiographie de thorax en 1989. Puis il est embauché dans un premier laboratoire de fabrication de prothèses. Si une radio avait été faite à l'embauche, il aurait pu être constaté cette anomalie au niveau de l'appareil respiratoire et éviter pour le salarié d'être encore exposé pendant 3 ans jusqu'en 1992. Le dépistage précoce de l'affection est lié à l'apparition d'une symptomatologie respiratoire. Lors des visites, l'attention du médecin doit se porter plus particulièrement sur l'appareil pulmonaire. Il interroge le salarié sur l'apparition d'une dyspnée à l'effort, d'une toux ou d'une asthénie. A l'issue d'une revue de la littérature et de leur étude prospective Thin *et al.* (37) ont, en 2009, proposé un algorithme de surveillance des salariés exposés au béryllium dans une entreprise d'usinage. Le bilan initial comprenait pour les nouveaux embauchés un examen clinique, une radio du thorax, des EFR avec une DLCO à renouveler annuellement. Le BeLPT sanguin était fait à 3 mois, à 6 mois et à 1 an puis tous les ans. Un seul BeLPT était réalisé si le premier était négatif. S'il était positif, un second test était réalisé. Pour les salariés en cours d'exposition depuis plusieurs années, une surveillance annuelle était préconisée. Elle comportait une radio du thorax, des EFR avec une DLCO et un BeLPT sanguin (refait si le premier test était positif ou limite). La

suite de l'arbre décisionnel proposait une démarche au médecin du travail face aux différentes situations qui pouvaient se présenter selon les résultats des examens (cf. annexe 6). L'application par les auteurs de ce programme de surveillance à 14 salariés pendant 6 ans a permis de découvrir un cas de sensibilisation. Pour valider l'intérêt préventif de cette démarche, cet algorithme nécessiterait d'être testé sur une plus longue durée et sur une population plus importante de salariés exposés afin de vérifier la pertinence des examens proposés.

La surveillance biologique des travailleurs exposés au béryllium est rendue difficile par l'absence d'indicateur biologique d'exposition fiable et par l'absence de relation dose-effet propre à toutes les affections de mécanisme allergique. Le BeLPT est plutôt considéré comme un marqueur d'effet biologique permettant le diagnostic de sensibilisation. Il renseigne sur l'existence d'un processus physiopathologique déjà engagé et susceptible de provoquer à plus ou moins long terme une pathologie chronique grave (4,12,17). Ce test nous informe de l'existence d'une pathologie à son début infraclinique. Aux États-Unis, le BeLPT est placé au centre des programmes de surveillance (17). Le Département de l'Énergie des États-Unis (United States Department of Energy, DoE) propose un exemple de surveillance médicale selon le type d'exposition. Les travailleurs régulièrement employés dans des activités impliquant une exposition au béryllium sont considérés comme les plus à risque, ils bénéficient d'un dépistage annuel. Les travailleurs des secteurs du DOE qui ont été précédemment exposés peuvent faire le test tous les 3 ans. Au Canada, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) ne recommande pas l'utilisation du BeLPT dans un programme de dépistage collectif du fait de la faible sensibilité du test, de sa faible valeur prédictive positive et des variabilités importantes inter et intra-laboratoires (12). L'absence de laboratoire disponible en France pour réaliser ces tests rend l'utilisation du BeLPT difficile dans le cadre du suivi médical des salariés.

D'autres techniques non invasives d'indicateur d'exposition biologique pour le suivi médical ou pour la SBEP sont en cours de développement telle que la mesure de béryllium et de biomarqueurs d'effets précoces d'exposition dans le condensat de l'air exhalé (68). Les biomarqueurs d'effets précoces sur le poumon mesurés sont des marqueurs de l'inflammation (protéines totales, TNF α) et les marqueurs du stress oxydant et nitrosant, reflets de la réaction pathogénique de l'organisme face au béryllium. Les résultats montrent que cet indicateur biologique d'exposition est corrélé significativement à l'index

d'exposition cumulée parmi les salariés exposés à différentes formes de béryllium. L'étude a été développée au chapitre surveillance médicale 2.7.3 p.39.

La découverte d'un état de sensibilisation chez le salarié doit conduire le médecin du travail à imposer l'éviction du risque. Dans l'état actuel du tableau 33 (cf. annexe 4) la découverte d'une sensibilisation ne permet pas la prise en charge au titre de la maladie professionnelle. Il n'y a pas de protection de l'emploi dans ces conditions. Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence que l'éviction d'un salarié à l'exposition au béryllium empêche le développement de la pathologie (28), il y a de nombreux arguments, par analogie avec les processus allergiques mieux connus, pour penser que l'éviction de l'allergène peut apporter une certaine protection au sujet sensibilisé. De plus, aucun argument n'a été apporté montrant une amélioration du pronostic chez les sujets dont l'exposition persiste. La question du maintien de l'emploi des salariés sensibilisés se pose évidemment. Il est certain que cette situation d'éviction ayant lieu dans une entreprise de grande envergure permettra de reclasser plus facilement le salarié. Pour les plus petites entreprises (TPE/PME), cela semble plus compliqué et l'inaptitude conduira probablement au licenciement. Au Québec, les comités de maladies pulmonaires professionnelles (CMPP) recommandent que les travailleurs sensibilisés ne soient pas exposés à des concentrations de béryllium qui excèdent $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (71). Si cela n'est pas possible et qu'un autre poste n'est pas proposé par l'employeur, le salarié bénéficie d'un programme d'accompagnement de la CSST (Commission de la Santé et de la Sécurité du travail) proposant une formation professionnalisante et un accompagnement financier pendant un an. Un salarié qui présente une béryllose doit bénéficier d'une éviction du risque par l'abandon de son poste. Il sera indemnisé en maladie professionnelle avec, lors de la consolidation, un taux d'IPP attribué selon le retentissement clinique de sa pathologie. S'il est licencié du fait d'une inaptitude pour maladie professionnelle, il aura un doublement de ses indemnités de licenciement. La présence d'un salarié sensibilisé ou atteint de béryllose doit alerter le médecin du travail de l'entreprise sur l'insuffisance des mesures de prévention. Le renforcement du suivi médical des salariés exposés est alors conseillé. L'employeur, ayant une obligation de moyens et de résultats, devra également agir pour revoir la gestion du risque et ainsi éviter de nouveaux cas supplémentaires. Les nombreux cas de bérylloses successifs dans la fonderie Y montrent que la prise en charge du risque par l'employeur n'a pas été efficace.

Le suivi post-professionnel (article D 461-25 du Code de la Sécurité Sociale) n'est pas prévu explicitement pour l'exposition au béryllium. Pour les agents cancérigènes au sens de l'article R 4412-60 du Code du travail (c'est-à-dire cancérigènes de catégories 1A et 1B du règlement CLP), les examens ne sont pas précisés par la réglementation. Ce sera le médecin-conseil qui décidera des examens médicaux pour le suivi et donnera son accord préalable.

5.2.2 Recherche d'une exposition face à un salarié malade

Une autre des présentations de la maladie est celle d'un salarié vu en consultation par le médecin du travail et qui souffre d'une symptomatologie respiratoire. La question de son caractère éventuellement professionnel peut se poser lors d'une visite systématique ou de reprise si cela a nécessité un arrêt. Les symptômes initiaux plus ou moins marqués ne sont pas spécifiques. Il peut s'agir de l'apparition progressive d'une toux sèche chronique et/ou d'une dyspnée respiratoire à l'effort. Des signes généraux peuvent être présents (asthénie, perte de poids, fièvre et sueurs nocturnes) (4,16,25). Les premiers examens complémentaires réalisés dans le bilan initial sont généralement la radio pulmonaire et les explorations fonctionnelles respiratoires. Les premiers signes d'un syndrome interstitiel peuvent apparaître alors sur l'imagerie, éventuellement accompagnés d'un trouble respiratoire notamment une chute de la DLCO. Le scanner thoracique peut montrer des images en verre dépoli et/ou de fibrose. Le médecin du travail peut s'interroger, ou l'être par le clinicien, sur l'éventuel lien entre cette pathologie débutante et les conditions de travail du malade. C'était le cas dans notre échantillon pour les cas F et H. La question principale pour le médecin du travail est donc d'identifier les situations professionnelles susceptibles d'avoir exposé le salarié au béryllium. Dans quel secteur industriel travaille le salarié? Quelles sont les tâches de son poste de travail? A quel niveau est l'exposition au béryllium? Le risque est-il significatif? Si l'exposition est avérée, comment confirmer le diagnostic?

Les nombreuses applications du béryllium qui ont trait à ses propriétés font que de nombreux secteurs industriels peuvent être concernés (5,14). L'emploi de béryllium dans les différents secteurs a été décrit plus en détail aux chapitres applications 2.1.3 p.12 et exposition professionnelle 2.2.2 p.14. L'industrie aéronautique et aérospatiale l'utilise par exemple comme matériau de structure pour sa solidité, sa légèreté et sa résistance à la

chaleur. L'industrie de la céramique utilise de l'oxyde de béryllium pour fabriquer entre autres des isolants électriques et électroniques. L'industrie du nucléaire l'utilise dans les réacteurs comme un modérateur de neutrons rapides et un réflecteur de neutrons thermiques (2). Généralement, dans ces gros secteurs, l'utilisation de béryllium et de ses composés est connue. La difficulté de l'identification des situations à risque est liée au fait que la plupart des entreprises ne savent pas qu'elles utilisent du béryllium notamment dans les alliages (cuivre, aluminium, magnésium, nickel ou cobalt) ou dans des produits ou articles qui en contiennent peu. Souvent les fiches de données de sécurité ne le mentionnent pas. Le médecin du travail doit y penser dès lors que des alliages sont utilisés dans certains processus de fabrication. Par exemple, il peut s'agir du secteur de la bijouterie de fantaisie qui utilise de nombreux alliages (9). Pour orienter ses recherches, le médecin du travail doit demander au salarié quel poste il occupe, quelles tâches il effectue et quels matériaux il utilise. Toutes les opérations exécutées avec un matériau contenant du béryllium peuvent libérer des particules ou des fumées et doivent donc être considérées comme une source potentielle de contamination. Les activités de fonte, de meulage, d'usinage, de décapage entre autres sont exposantes (15). Il est important de recueillir une description précise du poste actuel et des postes antérieurs ayant pu aussi exposer le salarié. Le médecin du travail peut, en parallèle, demander à l'entreprise qui emploie le salarié, s'il y a connaissance d'une utilisation de béryllium. Dans le cas où il n'y a pas de notion d'exposition, il faut s'intéresser à récupérer les informations sur les matériaux utilisés, notamment par le biais des fiches de données de sécurité. Bien évidemment, cette démarche s'intègre dans une démarche globale d'évaluation des risques étant donné la co-exposition fréquente avec d'autres poussières de métaux dangereux tels que le cadmium, cobalt, nickel, plomb...

Si l'utilisation de béryllium est avérée dans l'entreprise et que l'exposition du salarié est jugée probable, le diagnostic de béryllose pulmonaire chronique peut se poser. Pour cela une exposition massive et/ou prolongée n'est pas nécessaire. C'est d'ailleurs la raison de l'absence au tableau 33 de toute obligation de durée d'exposition. La symptomatologie respiratoire, les anomalies de l'imagerie, des EFR et la connaissance d'une exposition au béryllium sont des arguments suffisants pour poser le diagnostic de béryllose pulmonaire. La constatation de deux BeLPT sanguins positifs ou d'un sur les lymphocytes du LBA constitue un argument complémentaire très fort. Cependant, l'absence de laboratoire en France constitue un obstacle majeur pour cet apport diagnostique. Son exigence entrainerait

une telle inégalité de droits selon les régions, les hôpitaux ou les services que son entrée en colonne de droite du tableau 33 est exclue.

5.2.3 Redressement d'un diagnostic de sarcoïdose

Le troisième mode de présentation du diagnostic de béryllose concerne la situation où le médecin du travail peut être sollicité pour son expertise au sujet d'une possible exposition professionnelle du malade au béryllium. Le plus souvent la demande provient d'un pneumologue ou du médecin traitant d'un salarié ou ex-salarié ayant en charge un patient traité pour une sarcoïdose. C'est devant l'évolution atypique de la maladie que la révision du diagnostic est engagée et que la question d'une éventuelle béryllose est posée. Plusieurs observations peuvent conduire à réviser le diagnostic de sarcoïdose même ancien. Il s'agit d'une évolution vers un stade fibrosant (stade IV), de l'absence de régression de la pathologie habituellement observée dans 75% des cas, de la résistance ou de la dépendance à de fortes doses de corticoïdes (4). Ces corrections de diagnostic ne sont pas exceptionnelles. Certains auteurs estiment à environ 6% le pourcentage des sujets considérés comme atteints de sarcoïdose et souffrant en fait de béryllose (17,41). Comme nous l'avons déjà évoqué dans le chapitre diagnostic différentiel (paragraphe 2.5.4.4 p.30) certains faits cliniques peuvent enrichir l'argumentaire d'une remise en cause du diagnostic de sarcoïdose. Cette dernière est le plus souvent multi-viscérale. Une atteinte exclusivement pulmonaire peut être un argument. A l'inverse, un début extra thoracique ou purement ganglionnaire n'est pas en faveur d'une béryllose, maladie primitivement pulmonaire. L'imagerie de la béryllose montre fréquemment des images en verre dépoli, ce qui est rare dans la sarcoïdose (4). La présence de la mutation HLA DP β GLU69 du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II peut constituer un argument supplémentaire de suspicion de béryllose (6). Dans cette démarche de révision diagnostic l'élément majeur est évidemment la recherche d'une exposition. L'interrogatoire du patient est alors primordial et notamment sur le *cursus laboris*. Cet exercice requiert les connaissances conjuguées de la médecine et de l'analyse des conditions de travail que peut apporter le médecin du travail. En effet le simple examen d'un *curriculum vitae* ne suffit pas. Il faut au delà de l'intitulé des postes et des métiers, être en capacité de rechercher les éléments indicateurs d'une exposition possible, probable ou certaine et d'en évaluer l'importance qualitative et quantitative. C'était le cas par exemple de M. G, directeur des

ressources humaines pour la fonderie Y. Si l'on s'était arrêté au simple intitulé de son poste, l'exposition aurait pu ne pas être suspectée. Les sujets concernés sont pour la plupart en inactivité du fait soit de leur âge soit du retentissement de leur pathologie. Le pneumologue ou le médecin traitant peuvent avec l'accord du patient solliciter le médecin du travail de l'entreprise en cause. Le recours aux consultations de pathologies professionnelles dans cette démarche est aussi possible.

Lorsque le doute persiste et que l'exposition professionnelle est difficile à établir par l'absence d'informations précises sur le parcours professionnel, l'impossibilité de contacter le médecin du travail de l'entreprise suspectée ou bien la fermeture de l'entreprise, le recours au BeLPT peut vraiment être utile comme outil diagnostique. Ce test sur le sang et/ ou mieux sur le LBA lorsque cela est possible, permet de confirmer de façon certaine l'exposition au béryllium et donc que la pathologie du sujet est bien une béryllose pulmonaire chronique (4,12,17). Toutefois, nous avons vu que son interprétation est difficile. Le test peut être limite ou négatif, cela n'élimine pas pour autant le diagnostic étant donné que sa sensibilité est à 68% (17) ; ce qui nécessite de réitérer le test ultérieurement. Il existe également une grande variabilité inter et intra laboratoire (38,39). Il est d'ailleurs recommandé que deux BeLPT soient réalisés de façon simultanée et dans l'idéal analysés dans deux laboratoires aux méthodes standardisées et ayant l'habitude de le faire (17). Cependant, en France, et comme cela a déjà été évoqué, plus aucun laboratoire ne propose actuellement ce test du fait peut-être de la complexité de sa mise en œuvre, du faible nombre de personnes concernées et aussi du fait de contraintes imposées par les accréditations à la norme européenne des laboratoires de biologie. Pour réaliser ce test, il existe deux laboratoires aux frontières de la France : le laboratoire d'immunologie de l'hôpital Erasme à Bruxelles et le service d'immunologie et d'allergie du CHU de Lausanne. Il faut donc que le médecin du travail se renseigne et organise le prélèvement pour qu'il se fasse dans les conditions optimales (Cf. annexe 3 pour les modalités). Il y a des contraintes particulières à sa réalisation notamment la conservation du prélèvement entre 15 et 25°C et le délai de transfert au laboratoire au maximum dans les 30 heures. A noter qu'il peut y avoir de faux négatifs lorsque la personne est sous corticothérapie ou immunosuppresseur ce qui peut être souvent le cas dans le traitement de la pathologie et notamment pour les patients dont l'évolution est non favorable.

6 Conclusion

Le béryllium est un métal aux propriétés physiques et chimiques très recherchées dans divers domaines de l'industrie. Il est donc présent dans les lieux de travail tantôt en tant que tel et identifié, tantôt masqué comme composant mineur caché d'un matériau ou matériel. Ce métal est très toxique même en faible quantité car il peut générer une réaction de type immuno-allergique pulmonaire qui n'est pas dose dépendante. Cette physiopathogénie peut conduire au développement d'une fibrose pulmonaire aux conséquences graves. Le médecin du travail peut y être impliqué aussi bien pour sa prévention que pour son diagnostic de façon diverse selon le mode de présentation de la maladie. L'étude de ces 12 cas provenant d'une consultation de pathologies professionnelles ont permis de décrire les éléments du diagnostic et d'illustrer les différences d'approche, de moyens et de problématiques qui sont liées à ces présentations diverses.

Lorsque l'exposition de salariés résulte de l'utilisation connue et identifiée du béryllium dans l'entreprise, le rôle du médecin du travail consiste à contribuer à la prévention primaire du risque et à la surveillance de l'état de santé des salariés exposés. Cela pose des questions techniques de prévention et d'organisation du travail mais aussi de choix des indicateurs d'exposition. La surveillance médicale des salariés notamment par la recherche de leur éventuelle sensibilisation spécifique pose la question de l'évaluation de leur pronostic et de leur devenir professionnel et social.

Parfois le médecin du travail, confronté à l'apparition d'une symptomatologie respiratoire évocatrice, peut être amené à s'interroger sur l'existence de facteurs professionnels susceptibles d'être à l'origine de l'affection. Il peut s'agir d'une béryllose. Il faut alors mobiliser les techniques de l'interrogatoire professionnel et l'étude des conditions de travail antérieures pour éventuellement découvrir une exposition en cause et en évaluer l'importance qualitative et quantitative.

Dans d'autres cas, l'interrogation peut provenir de confrères médecin traitant ou pneumologue. Ils s'interrogent au sujet d'un malade traité pour sarcoïdose et dont le diagnostic doit être révisé. S'agit-il d'une béryllose ? Comme dans le cas précédent l'étude du *cursus laboris* est nécessaire. Elle mobilise des connaissances plus complexes car l'exposition peut dater et/ou relever d'une activité professionnelle ancienne. Certains

caractères de l'affection peuvent être invoqués en faveur d'une requalification du diagnostic en béryllose et certains examens peuvent y contribuer.

Il est nécessaire dans toutes ces situations de pouvoir disposer de l'expertise du médecin du travail que ce soit pour la prévention primaire du risque, pour la recherche d'une exposition professionnelle au béryllium ou bien pour établir le diagnostic de béryllose pulmonaire chronique.

Références bibliographiques

1. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med.* janv 2000;57(1):10- 8.
2. INRS. Le béryllium, métal discret mais dangereux. Dossier INRS extrait du site www.inrs.fr. Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles; 2009.
3. Vincent R, Grzebyk M, Savary B. Occupational exposure to beryllium in France. IRSST [Internet]. 2005. Disponible sur: <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/Be-2005/Session-3/Vincent.pdf>
4. Marchand-Adam S, Guillon F, Brauner M, Valeyre D. [Chronic beryllium disease: a model of interaction between environmental exposure and genetic predisposition. Pathogenesis and clinical features (Part 2)]. *Rev Mal Respir.* avr 2005;22(2 Pt 1):271- 87.
5. Kolanz ME. Introduction to beryllium: uses, regulatory history, and disease. *Appl Occup Environ Hyg.* mai 2001;16(5):559- 67.
6. Marchand-Adam S, Valeyre D. [Chronic pulmonary berylliosis: a model of interaction between environment and genetic predisposition (Part 1). Mineralogy, toxicology, epidemiology and risk factors]. *Rev Mal Respir.* avr 2005;22(2 Pt 1):257- 69.
7. Christmann P, Corbineau L, Labbé J., Monthel J. Panorama mondial 2010 du marché du béryllium. BRGM/RP avec la collaboration extérieure de la Compagnie Européenne d'Intelligence Stratégique (CEIS) (2011) [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://infoterre.brgm.fr/rapports/RP-60203-FR.pdf>
8. Deubner D, Kelsh M, Shum M, Maier L, Kent M, Lau E. Beryllium sensitization, chronic beryllium disease, and exposures at a beryllium mining and extraction facility. *Appl Occup Environ Hyg.* mai 2001;16(5):579- 92.
9. Bruce RM, Odin M. Beryllium and beryllium compounds. Concise international chemical assessment document (CICAD). 2001;(32):75.
10. Bonnard N, Brondeau M., Falcy M. Béryllium et composés minéraux FT 92. INRS; 2006.
11. Savary B, Vincent R, Peltier A. Le point des connaissances sur : Le béryllium. Paru Dans *Trav Sécurité* Avril 2003 INRS. 2003;
12. Poulin M, Ricard S. Le test sanguin de prolifération lymphocytaire au béryllium (BeLPT) : de la théorie à la pratique. Institut National de Santé Publique, Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels. 71p. (NSPQ: 2004-018); 2004.

13. Henneberger PK, Goe SK, Miller WE, Doney B, Groce DW. Industries in the United States with airborne beryllium exposure and estimates of the number of current workers potentially exposed. *J Occup Environ Hyg.* oct 2004;1(10):648- 59.
14. Kreiss K, Day GA, Schuler CR. Beryllium: a modern industrial hazard. *Annu Rev Public Health.* 2007;28:259- 77.
15. Vincent R, Catani J, Créau Y, Frocaut A-M, Good A, Goutet P, et al. Occupational exposure to beryllium in French enterprises: a survey of airborne exposure and surface levels. *Ann Occup Hyg.* juin 2009;53(4):363- 72.
16. Rosenberg N. Bérylliose pulmonaire. 2005;DMT 104 TR 36.
17. Balmes JR, Abraham JL, Dweik RA, Fireman E, Fontenot AP, Maier LA, et al. An official American Thoracic Society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2014;190(10):e34-59.
18. Newman LS, Mroz MM, Maier LA, Daniloff EM, Balkissoon R. Efficacy of serial medical surveillance for chronic beryllium disease in a beryllium machining plant. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* mars 2001;43(3):231- 7.
19. Stange AW, Hilmas DE, Furman FJ, Gatcliffe TR. Beryllium sensitization and chronic beryllium disease at a former nuclear weapons facility. *Appl Occup Environ Hyg.* mars 2001;16(3):405- 17.
20. Kreiss K, Mroz MM, Newman LS, Martyny J, Zhen B. Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2 micrograms/m³. *Am J Ind Med.* juill 1996;30(1):16- 25.
21. Reeves AL. The absorption of beryllium from the gastrointestinal tract. *Arch Environ Health.* août 1965;11(2):209- 14.
22. Tinkle SS, Antonini JM, Rich BA, Roberts JR, Salmen R, DePree K, et al. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect.* juill 2003;111(9):1202- 8.
23. Emond C, Robin J-P, Breton R, Philippe S, Zayed J. Dermal exposure to beryllium: a pilot case study. *J Toxicol Environ Health A.* 15 mars 2007;70(6):529- 33.
24. Newman LS. Immunotoxicology of beryllium lung disease. *Environ Health Prev Med.* juill 2007;12(4):161- 4.
25. Falcy M. Béryllium et composés. EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement 2010:1-6 (Article16-002-B-10). 2010;
26. Cummings KJ, Stefaniak AB, Virji MA, Kreiss K. A reconsideration of acute Beryllium disease. *Environ Health Perspect.* août 2009;117(8):1250- 6.
27. Duché JC, Barré J. Le test de transformation lymphocytaire (TTL) ou test de prolifération lymphocytaire (TPL) DMT 103 TC104. 2005;(103).

28. Seidler A, Euler U, Müller-Quernheim J, Gaede KI, Latza U, Groneberg D, et al. Systematic review: Progression of beryllium sensitization to chronic beryllium disease. *Occup Med Oxf Engl.* oct 2012;62(7):506- 13.
29. Santo Tomas LH. Beryllium hypersensitivity and chronic beryllium lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* mars 2009;15(2):165- 9.
30. Fournier M, Bernier J, Brousseau P, Cyr D, Viel G, Sauvé S. Développement de marqueurs et validation d'outils de diagnostic pour le dépistage de l'hypersensibilité induite par le béryllium Rapport IRSST : R-556. Avril 2008.
31. Maier LA. Beryllium health effects in the era of the beryllium lymphocyte proliferation test. *Appl Occup Environ Hyg.* mai 2001;16(5):514- 20.
32. Aronchick JM. Chronic beryllium disease. *Radiol Clin North Am.* nov 1992;30(6):1209- 17.
33. Newman LS, Buschman DL, Newell JD, Lynch DA. Beryllium disease: assessment with CT. *Radiology.* mars 1994;190(3):835- 40.
34. Marchand-Adam S, El Khatib A, Guillon F, Brauner MW, Lamberto C, Lepage V, et al. Short- and long-term response to corticosteroid therapy in chronic beryllium disease. *Eur Respir J.* sept 2008;32(3):687- 93.
35. Maier LA, Kittle LA, Mroz MM, Newman LS. Beryllium-stimulated neopterin as a diagnostic adjunct in chronic beryllium disease. *Am J Ind Med.* juin 2003;43(6):592- 601.
36. INRS. Base de données Biotox [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.inrs.fr>
37. Thin G, Matrat M, Duché JC, Lauzier F, Goudal M. Suivi médical de salariés exposés au béryllium. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement.* 2009;395- 404.
38. Deubner DC, Goodman M, Iannuzzi J. Variability, predictive value, and uses of the beryllium blood lymphocyte proliferation test (BLPT): preliminary analysis of the ongoing workforce survey. *Appl Occup Environ Hyg.* mai 2001;16(5):521- 6.
39. Brousseau P, Rossignol M, Dion C. Concordance interlaboratoire des tests de prolifération lymphocytaire induite par le béryllium (BeLPT) [Internet]. 2007 nov [cité 4 juill 2016]. Report No.: R-538. Disponible sur: <http://www.irsst.qc.ca/publications-et-outils/publication/i/100341/n/concordance-interlaboratoire-des-tests-de-prolifération-lymphocytaire-induite-par-le-beryllium-belpt-r-538>
40. Müller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman E, Zissel G. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J.* juin 2006;27(6):1190- 5.
41. Fireman E, Haimsky E, Noiderfer M, Priel I, Lerman Y. Misdiagnosis of sarcoidosis in patients with chronic beryllium disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG World Assoc Sarcoidosis Granulomatous Disord.* juin 2003;20(2):144- 8.

42. Mayer AS, Hamzeh N, Maier LA. Sarcoidosis and chronic beryllium disease: similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med.* juin 2014;35(3):316- 29.
43. Sood A. Current treatment of chronic beryllium disease. *J Occup Environ Hyg.* déc 2009;6(12):762- 5.
44. Gordon T, Bowser D. Beryllium: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat Res.* 10 déc 2003;533(1- 2):99- 105.
45. Sanderson WT, Ward EM, Steenland K, Petersen MR. Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am J Ind Med.* févr 2001;39(2):133- 44.
46. Schubauer-Berigan MK, Deddens JA, Steenland K, Sanderson WT, Petersen MR. Adjustment for temporal confounders in a reanalysis of a case-control study of beryllium and lung cancer. *Occup Environ Med.* juin 2008;65(6):379- 83.
47. Boffetta P, Fryzek JP, Mandel JS. Occupational exposure to beryllium and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Crit Rev Toxicol.* févr 2012;42(2):107- 18.
48. Recommandations de bonne pratique sur la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés a des agents cancérogènes pulmonaires [Internet]. 2015 [cité 21 janv 2017]. Disponible sur: http://www.chu-rouen.fr/sfmt/autres/Argumentaire_201510.pdf
49. Kelleher PC, Martyny JW, Mroz MM, Maier LA, Ruttener AJ, Young DA, et al. Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* mars 2001;43(3):238- 49.
50. Madl AK, Unice K, Brown JL, Kolanz ME, Kent MS. Exposure-response analysis for beryllium sensitization and chronic beryllium disease among workers in a beryllium metal machining plant. *J Occup Environ Hyg.* juin 2007;4(6):448- 66.
51. Virji MA, Stefaniak AB, Day GA, Stanton ML, Kent MS, Kreiss K, et al. Characteristics of beryllium exposure to small particles at a beryllium production facility. *Ann Occup Hyg.* janv 2011;55(1):70- 85.
52. Muller C, Salehi F, Mazer B, Bouchard M, Adam-Poupart A, Chevalier G, et al. Immunotoxicity of 3 chemical forms of beryllium following inhalation exposure. *Int J Toxicol.* oct 2011;30(5):538- 45.
53. Salehi F, Zayed J, Audusseau S, Muller C, Truchon G, Plamondon P, et al. Immunological responses in C3H/HeJ mice following nose-only inhalation exposure to different sizes of beryllium metal particles. *J Appl Toxicol JAT.* janv 2009;29(1):61- 8.
54. Martyny JW, Hoover MD, Mroz MM, Ellis K, Maier LA, Sheff KL, et al. Aerosols generated during beryllium machining. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* janv 2000;42(1):8- 18.
55. Schuler CR, Virji MA, Deubner DC, Stanton ML, Stefaniak AB, Day GA, 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.* mai 2012;38(3):270- 81.

56. Maier LA, McGrath DS, Sato H, Lympany P, Welsh K, Du Bois R, et al. Influence of MHC class II in susceptibility to beryllium sensitization and chronic beryllium disease. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 déc 2003;171(12):6910- 8.
57. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Beryllium and Compounds. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Edition. ACGIH. 2009;1- 14.
58. ANSES, Comité d'experts spécialisés. Rapport sur VLEP : santé et métrologie des composés du béryllium [Internet]. 2010. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP-Ra-beryllium.pdf>
59. El Yamani M, Brunet D, Comité d'Experts Scientifiques de l'Anses. Principes de construction des valeurs limites d'exposition professionnelle françaises. Documents pour le Médecin du Travail. *DMT*. 2010;(124):399- 412.
60. Légifrance. Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail. 2001.
61. Dion C, Viau S. Béryllium. Guide de nettoyage: entretien ménager et décontamination des lieux de travail. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. IRSST; 2010.
62. Thomas CA, Deubner DC, Stanton ML, Kreiss K, Schuler CR. Long-term efficacy of a program to prevent beryllium disease. *Am J Ind Med*. juill 2013;56(7):733- 41.
63. Apostoli P, Schaller KH. Urinary beryllium--a suitable tool for assessing occupational and environmental beryllium exposure? *Int Arch Occup Environ Health*. avr 2001;74(3):162- 6.
64. Rousset D, Pillière F, Devoy J. Relations entre les concentrations en béryllium urinaire et atmosphérique chez les travailleurs de fonderies Al et Cu et de production de Al. Institut National de Recherche et de Sécurité INRS. 2014.
65. Godderis L, Vanderheyden W, Van Geel J, Moens G, Masschelein R, Veulemans H. Exposure and inhalation risk assessment in an aluminium cast-house. *J Environ Monit JEM*. déc 2005;7(12):1359- 63.
66. Devoy J, Melczer M, Antoine G, Remy A, Heilier J-F. Validation of a standardised method for determining beryllium in human urine at nanogram level. *Anal Bioanal Chem*. oct 2013;405(25):8327- 36.
67. Fireman E, Lerman Y, Stark M, Pardo A, Schwarz Y, Van Dyke MV, et al. A novel alternative to environmental monitoring to detect workers at risk for beryllium exposure-related health effects. *J Occup Environ Hyg*. 2014;11(12):809- 18.
68. Radauceanu A, Grzebyk M, Edmé J-L, Chérot-Kornobis N, Rousset D, Dziurla M, et al. Effects of occupational exposure to poorly soluble forms of beryllium on biomarkers of pulmonary response in exhaled breath of workers in machining industries. *Toxicol Lett*. 30 nov 2016;263:26- 33.

69. Vervloet A. La béryllose professionnelle : à propos de six cas et étude bibliographique. Thèse pour le doctorat de médecine, Faculté de médecine de Grenoble; 2001.
70. Société française de médecine du travail. Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Recommandations de bonne pratique. Références en santé au travail. 2016;(146).
71. Plante R, Nadeau D, Rabitaille M, Gaulin C. La béryllose, une maladie pulmonaire professionnelle insidieuse. Médecin Qué. 2002;37(10).

Annexes

Annexe 1 : Classification des produits cancérigènes par le CIRC

LES 5 CATÉGORIES DU CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (CIRC)	
Groupe 1	L'agent (ou le mélange) est cancérigène pour l'homme.
Groupe 2A	L'agent (ou le mélange) est probablement cancérigène pour l'homme.
Groupe 2B	L'agent (ou le mélange) est un cancérigène possible pour l'homme.
Groupe 3	L'agent (ou le mélange) ne peut être classé du point de vue de sa cancérigénicité pour l'homme.
Groupe 4	L'agent (ou le mélange) est probablement non cancérigène pour l'homme. Ce groupe ne contient qu'une seule substance.

Annexe 2 : Types d'industries consommatrices de béryllium

Type d'industries consommatrices	Oxyde de Be	Béryllium	Alliages
Fabrication d'isolateurs et de pièces isolantes en céramique	X		
Production de métaux précieux		X	X
Première transformation du cuivre		X	X
Fonderie d'acier		X	X
Fonderie de métaux précieux		X	X
Fabrication de ressorts		X	X
Fabrication d'appareils médico-chirurgicaux	X	X	X
Métallurgie d'autres métaux non ferreux		X	X
Mécanique générale		X	X
Fabrication d'articles de robinetterie		X	X
Fabrication de moules et de modèles		X	X
Fabrication de matériels électriques pour moteurs et véhicules		X	X
Fabrication d'instruments scientifiques et techniques	X	X	X
Fabrication d'instruments d'optique et matériels photographiques		X	X
Production d'aluminium		X	X
Production de cuivre		X	X
Fabrication d'articles métalliques		X	X
Fabrication d'instruments de levage et de manutention		X	X
Fabrication d'articles d'émission et de transmission hertzienne	X	X	X
Bijouterie Joaillerie Orfèvrerie			X
Fabrication d'articles de sport			X
Chaudronnerie Tuyauterie			X
Forge Estampage Matriçage			X
Découpage Emboutissage			X
Fabrication de lunettes			X
Horlogerie			X
Travaux d'installations électriques	X		X

Source : Savary B, Vincent R, Peltier A. Le point des connaissances sur: Le béryllium (11)

Annexe 3 : Protocole de réalisation du BeLPT (27) :

1) Avant tout, prévenir et organiser avec le laboratoire choisi le transfert du prélèvement

Actuellement, pas de laboratoire disponible en France. Possibilité de réaliser le BeLPT dans 2 laboratoires européens :

- Laboratoire d'immunologie de l'hôpital Erasme, route de Lennik 808, B.1070 Bruxelles, Belgique. Sous la responsabilité du Dr Schandéné (liliane.schandene@erasme.ulb.ac.be / tel : 00 32 2 555 3737/8146)
- Service d'immunologie et d'allergies du CHUV de Lausanne, rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne Suisse. Sous la responsabilité du Dr Aubert (vincent.aubert@chuv.ch / tel : 00 41 21 31 40842)

2) Prélever 30 ml de sang sur tube héparinate de lithium.

3) Etiqueter les tubes avec l'identité du salarié, sa date de naissance et la date de prélèvement.

4) Associer une demande d'examen comportant l'identité du patient, le nom du médecin à qui renvoyer les résultats et le nom de l'entreprise ou du service demandeur. Préciser si le salarié suit un traitement par corticoïdes (posologie et durée).

5) Placer les tubes dans un container non réfrigéré. Il faut que le transport des tubes se fasse à température ambiante contrôlée entre 15 et 25 °C.

6) Les tubes doivent parvenir impérativement au maximum au laboratoire dans les 24 à 30 heures après le prélèvement.

Annexe 4 : Tableau de maladie professionnelle N°33

Régime général Tableau 33

Maladies professionnelles dues au béryllium et à ses composés

Date de création : décret du 3 octobre 1951

Dernière mise à jour : décret du 11 février 2003

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. Manifestations locales :		Travaux exposant au béryllium et à ses composés, notamment : Broyage et traitement du minerai de béryllium (béryl) ; Fabrication et usinage du béryllium, de ses alliages et de ses combinaisons ; Fabrication et utilisation de poudres à base de sels de béryllium destinées au revêtement intérieur des tubes à fluorescence.
Dermite aiguë irritative ou eczématiforme récidivant en cas de nouvelle exposition au risque.	15 jours	
Conjonctivite aiguë ou récidivante.	5 jours	
B. Manifestations générales :		
Bronchopneumopathie aiguë ou subaiguë diffuse avec apparition retardée de signes radiologiques le plus souvent discrets.	30 jours	
Fibrose pulmonaire diffuse avec signes radiologiques, troubles fonctionnels et signes généraux (amaigrissement, fatigue), confirmée par des épreuves fonctionnelles respiratoires, y compris les complications cardiaques (insuffisance ventriculaire droite) et les complications pleuropulmonaires secondaires (pneumothorax spontané).	25 ans	

Annexe 5 : Description des cas cliniques

CAS CLINIQUE A

Histoire de la maladie et examens complémentaires : M. A, né en 1957, présente les premières manifestations de sa maladie en 1992 avec l'apparition d'une altération de l'état général accompagnée d'une toux et d'une dyspnée à l'effort. Le scanner thoracique fait en décembre 1992 montre des opacités pulmonaires comprenant des nodules mal limités et des opacités péri-broncho-vasculaires associées à des images d'adénopathies médiastinales. Les EFR présentent un trouble ventilatoire mixte : restrictif de 30% et obstructif prédominant au niveau des petites voies aériennes. La DLCO est normale. Les biopsies bronchiques réalisées en janvier 1993 révèlent des granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires sur la bronche lobaire moyenne droite. L'analyse du liquide du lavage broncho-alvéolaire (LBA) montre une hypercellularité avec lymphocytose élevée. Il est traité durant des années pour une sarcoïdose puis devant la persistance des troubles fonctionnels respiratoires et une exposition possible au béryllium, un BeLPT est demandé en janvier 2003 qui se révèle positif. La demande en maladie professionnelle est alors faite et est reconnue en 2003. L'état respiratoire est stable sous corticothérapie au long cours.

Circonstance de l'exposition au béryllium : A partir de 1989, M. A travaille en tant qu'ajusteur-monteur-câbleur pour une entreprise de fabrication d'équipements destinés à la meunerie. Il participe à la fabrication, la mise au point, l'entretien et la révision des moulins de laboratoire pour le contrôle de la farine. Pour cela, il découpe et usine des racleurs en alliages spéciaux qui équipent les moulins. Ces racleurs comportaient des plaques de béryllium. Il réalise ces tâches jusqu'en 1995. La durée de l'exposition au béryllium est estimée à 6 ans. Le délai entre le début de l'exposition et l'apparition des premiers signes cliniques est estimé à 3 ans. Par la suite, il est toujours salarié dans la même entreprise mais il ne s'occupe que du service après-vente.

CAS CLINIQUE B

Histoire de la maladie et examens complémentaires : M. B, né en 1970, présente les premières manifestations cliniques de sa maladie en 1999 avec l'apparition d'une dyspnée à l'effort, d'une toux sèche chronique, et d'un amaigrissement sans anorexie. La radiographie pulmonaire montre un syndrome interstitiel bilatéral. Les EFR initiales montrent un syndrome restrictif (CPT à 65%, rapport de Tiffeneau normal), une DLCO normale mais la présence d'une hypoxémie d'effort. Le scanner thoracique, fait en mars 2000, montre une hyperdensité en verre dépoli des 2/3 supérieurs des champs pulmonaires avec présence de micronodules disséminés, de lignes septales épaissies ainsi que de nombreuses adénopathies hilaires et médiastinales. Le LBA retrouve une lymphocytose à 60% de type CD4. Les biopsies bronchiques réalisées lors de la fibroscopie révèlent la présence d'un granulome sarcoïdique au niveau de la bronche lobaire moyenne. Le reste du bilan permet de voir qu'il y a aussi une atteinte cardiaque (trouble de l'anomalie de la conduction sur ECG) et une atteinte hépatique (cholestase et granulomes présents sur l'examen histologique des biopsies du foie). M. B est donc traité pour une sarcoïdose multiviscérale. Devant l'évolution de la maladie et la cortico-dépendance nécessitant l'emploi de traitement immunosuppresseur, la question d'une béryllose s'est posée. La consultation en pathologie professionnelle met en évidence une exposition possible au béryllium. Un premier TPLBe sur sang réalisé en 2001 est négatif. En 2001, sa pathologie est reconnue comme maladie professionnelle, le TPLBe positif n'étant pas une condition nécessaire dans le tableau de reconnaissance de maladie professionnelle. Un autre TPLBe est réalisé sur LBA en 2003 qui lui se révèle positif. Par la suite, survient une atteinte ophtalmologique avec présence de granulomes conjonctivaux, fortement évocateur d'un diagnostic plutôt en faveur d'une sarcoïdose.

Circonstance de l'exposition au béryllium : A partir de 1994, M. B travaille dans une fonderie réalisant des activités de fonderie traditionnelle, de fonderie à cire résiduelle et de fonderie d'art (fonderie Y). Il est affecté à 3 types de poste de travail : au sablage, au meulage et à la masse. L'activité de masse consiste à démouler à l'aide d'une masse les pièces obtenues après leur fonte. Les pièces meulées à l'aide d'une disquuse peuvent contenir du béryllium. L'activité de sablage permettant de nettoyer le moule du métal restant, l'expose également aux poussières de métal. Il fait également lui-même quelques coulées continues de métal contenant du béryllium et travaille dans le même atelier que les salariés affectés à ce poste de façon quotidienne, l'exposant à des fumées de proximité. Il

travail jusqu'en 1999. La durée de l'exposition au béryllium est estimée à 5 ans. Le délai entre le début de l'exposition et l'apparition des premiers signes cliniques est estimé à 5 ans. Par ailleurs, dans cette fonderie l'exposition au béryllium a été objectivée par une campagne de mesures menée par la CRAM (Caisse régionale de l'Assurance Maladie).

CAS CLINIQUE C :

Histoire de la maladie et examens complémentaires : M. C, né en 1956, présente en 1993, une dyspnée d'effort accompagnée d'une toux chronique. La radiographie pulmonaire faite à l'époque montre un syndrome interstitiel et des adénopathies hilaires. Les biopsies pulmonaires réalisées également en 1993, retrouvent des granulomes non nécrosants. L'analyse du liquide bronchio-alvéolaire montre une hypercellularité avec un rapport CD4/CD8 à 1,5. Les EFR montrent un syndrome restrictif, une DLCO à 30%. La TDM thoracique montre des lésions de fibrose dans les 2 champs pulmonaires. La recherche d'une exposition au béryllium est retrouvée du fait de son activité professionnelle. Le diagnostic posé est celui de béryllose pulmonaire chronique et la maladie professionnelle au titre du tableau 33 est reconnue en 1993. Un traitement par corticothérapie est instauré. En janvier 1994, M. C fait un pneumothorax droit complet nécessitant un traitement chirurgical. Depuis, M. C a présenté plusieurs épisodes de réaggravations pulmonaires lors de tentative de diminution du traitement par corticoïde. La recherche de la mutation HLA DP glu⁶⁹ est positive. Il est revu en pathologies professionnelles afin d'établir un nouveau certificat pour décrire la dégradation de son état clinique et ainsi réévaluer son taux d'IPP. Le BeLPT réalisé en 2004 est positif sur LBA mais négatif au niveau sanguin. En 2006, il y a une aggravation des symptômes avec une dyspnée d'effort de stade 3. Sur la TDM, une majoration de l'aspect radiologique en rayon de miel est observée, démontrant la progression de la fibrose associée à du verre dépoli. Les EFR montrent également une légère majoration des troubles de l'hématose. M. C devient oxygène-dépendant, il est candidat pour une transplantation pulmonaire. Il décède en 2009.

Circonstances de l'exposition au béryllium : M. C, travaille dès 1989 dans une fonderie réalisant des activités de fonderie traditionnelle, de fonderie à cire résiduelle et de fonderie d'art (fonderie Y). Il est chargé, pendant une durée de 6 mois, de faire du meulage et du

ponçage à sec de pièces de bronze d'art contenant du béryllium. Puis, jusqu'en 1991, il est fondeur et fabrique des alliages cupro-béryllium avec une installation comportant 2 fours électriques, un transport par poche puis une coulée continue par étirage. Les alliages cupro-béryllium réalisés contiennent une part non négligeable de béryllium. Par exemple, l'alliage B125 à destination des bijouteries est fabriqué avec une proportion de 25kg de béryllium pour une quantité de 200 kg de cuivre. En 1992, il est affecté quelques semaines au démontage des fours car l'entreprise déménage puis jusqu'en 1993, M. C est affecté à un poste où il réalise des coulées de bronze d'art et fabrique également des alliages à faible teneur en béryllium (B10). La durée de l'exposition au béryllium est estimée à 4 ans. Le délai entre le début de l'exposition et l'apparition des premiers signes cliniques est estimé à 4 ans. Par ailleurs, dans cette fonderie l'exposition au béryllium a été objectivée par une campagne de mesures menée par la CRAM. Il est licencié en 1993 pour inaptitude en maladie professionnelle.

CAS CLINIQUE D :

Histoire de la maladie et examens complémentaires : M. D, né en 1956, présente les premières manifestations de sa maladie en 1999 avec l'apparition progressive d'une dyspnée d'effort. En 2005, il commence à être suivi en pneumologie à l'hôpital Avicenne où sont réalisés différents examens complémentaires. Les EFR montrent un syndrome obstructif important (rapport de Tiffeneau à 59%, VEMS à 54%, CV à 71%, CPT à 91%) avec baisse de la DLCO à 66%. Le scanner thoracique présente des micronodules et des zones de verre dépoli bilatérales. Une fibroscopie est réalisée avec étude du LBA montrant une alvéolite lymphocytaire importante avec élévation du rapport CD4/CD8 à 7,69. L'anatomo-pathologie des biopsies bronchiques ne montre pas des granulomes épithélioïdes mais des remaniements fibreux avec réaction inflammatoire. La consultation de pathologie professionnelle évoque une exposition possible au béryllium. Le BeLPT, fait en 2007, se révèle positif sur sang et LBA. La maladie professionnelle est reconnue en 2007. Actuellement, il présente un état stable sous faible dose de corticoïde.

Circonstances de l'exposition au béryllium : M. D, a travaillé depuis 1992, dans une fonderie réalisant des activités de fonderie traditionnelle, de fonderie à cire résiduelle et de

fonderie d'art (fonderie Y). Il a d'abord effectué des travaux de sablage pendant 3 ans, puis il est affecté au four de fusion pour réaliser des alliages cupro-béryllium où il rajoutait, selon les alliages souhaités, différentes proportions de béryllium jusqu'en 2000. Il est ensuite affecté à l'atelier inox où il est en contact avec du fer, du carbone, du chrome, du nickel et du silicium (matériaux entrant dans la composition de l'inox) jusqu'en 2007. La durée de l'exposition au béryllium est estimée à 5 ans entre 1995 lorsqu'il travaille au four à fusion jusqu'en 2000 où il change d'atelier. Le délai entre le début de l'exposition et l'apparition des premiers signes cliniques est estimé à 4 ans. Par ailleurs, dans cette fonderie, l'exposition au béryllium a été objectivée par une campagne de mesures menée par la CRAM.

CAS CLINIQUE E :

Histoire de la maladie et examens complémentaires : M. E, né en 1959, présente les premières manifestations de sa maladie en 2008 avec l'apparition d'une toux chronique. Une radiographie pulmonaire est alors faite et montre un syndrome interstitiel réticulo-micro-nodulaire diffus bilatéral. Le scanner thoracique confirme la présence d'opacités interstitielles diffuses avec des adénopathies bilatérales. Les EFR montrent un syndrome obstructif sévère (VEMS à 40%, rapport de Tiffeneau à 45%) et une franche diminution de la DLCO (41% de la théorique). L'examen du LBA montre une lymphocytose avec rapport CD4/CD8 élevée. L'analyse anatomo-pathologique des biopsies bronchiques et trans-bronchiques montre plusieurs petits granulomes non nécrosants, incrustés de particules brunâtres inertes, de corps conchoïdes et de quelques particules réfringentes de nature minérale. La consultation de pathologie professionnelle évoque une exposition possible au béryllium. Un BeLPT fait sur prélèvement sanguin est positif. La béryllose est reconnue en maladie professionnelle en 2009. Dans son évolution, M. E a présenté en 2013 une dégradation progressive de sa fonction respiratoire avec une DLCO à 32% et une majoration au scanner thoracique des lésions de fibrose et de plages en verre dépoli. Son état nécessite une oxygénothérapie et un traitement par corticoïdes en continu. En 2015, découverte d'une insuffisance cardiaque sévère sans étiologie retrouvée (coronarographie normale, pas de signes en faveur d'une béryllose cardiaque), nécessitant un traitement

cardioprotecteur. Actuellement M. E ne sort pratiquement plus de son domicile du fait de l'aggravation de sa dyspnée d'effort entraînant une majoration de l'oxygénothérapie à 9 voire 15 l/min.

Circonstances de l'exposition au béryllium : L'exposition au béryllium a commencé en 1975 lorsque M. E a commencé à travailler dans une fonderie réalisant des activités de fonderie traditionnelle, de fonderie à cire résiduelle et de fonderie d'art (fonderie Y). Il était dans un premier temps affecté au poste de mouleur, noyateur sur des noyaux des sables silico-argileux et couleur de cuivre au béryllium. Il a donc une exposition mixte au béryllium et à la silice du fait du travail des sables de fonderie. Puis de 1985 à 1990, il effectue plus particulièrement du coulage d'alliage de cuivre au béryllium. Par la suite, de 1990 à 1995, il change de poste et s'occupe alors de la fabrication à la cire perdue de moules céramiques. De 1995 à 2000, il est affecté au poste d'ébarbage, de sablage et de grenailage des aciers inox. Il est alors exposé à la silice cristalline lors de la destruction des carapaces des moules et au niveau de la finition des aciers, il est exposé au chrome et au nickel qui les composent. Il est possible qu'une exposition indirecte au béryllium ait persisté, par promiscuité des postes de travail. M. E est embauché en 2000, dans une autre entreprise où il est responsable d'atelier pour l'usinage et le moulage de plaques composites composées de différentes résines (polyester, polyuréthane, compound). La durée de l'exposition au béryllium est estimée à 15 ans. Le délai entre le début de l'exposition et l'apparition des premiers signes cliniques est estimé à 33 ans. Par ailleurs, dans cette fonderie l'exposition au béryllium a été objectivée par une campagne de mesures menée par la CRAM.

CAS CLINIQUE F :

Histoire de la maladie et examens complémentaires : M. F, né en 1937, présente les premières manifestations de sa maladie en 1981 avec l'apparition d'une toux et d'une dyspnée d'effort. L'imagerie montre un syndrome micronodulaire diffus. Il est suivi pendant plusieurs années sans qu'un diagnostic ne soit réellement posé. En 2008, M. F, devant la dégradation de son état respiratoire, commence à être suivi à l'hôpital Avicenne. Les EFR montrent un syndrome ventilatoire obstructif important (VEMS à 50% de la

théorique) et une réduction également importante de la DLCO à 47% de la théorique. La consultation en pathologie professionnelle fait suspecter une exposition au béryllium. Un BeLPT au béryllium sur prélèvement sanguin est réalisé en juillet 2010 et revient fortement positif. Un deuxième BeLPT est refait 3mois après, il est aussi positif. Le diagnostic de béryllose est alors confirmé. M. F présente également un profil génétique prédisposant avec la présence de la mutation HLA DPglu⁶⁹. La maladie professionnelle au titre du tableau 33 est reconnue en 2010. A ce jour, l'état de M. F est plutôt stabilisé et ne nécessite pas de traitement par corticoïde. Il persiste néanmoins une dyspnée d'effort.

Circonstances de l'exposition au béryllium : M. F a travaillé de 1964 à 1992, pour une fonderie fabriquant divers alliages destinées à de nombreuses industries telles que l'aéronautique et l'automobile. Il occupait le poste de fondeur de bronze et d'alliage notamment d'alliage cupro-béryllium. Les différentes étapes de son travail étaient le chargement manuel dans les fours de barrettes de différents métaux suivant l'alliage à réaliser ; puis il effectuait le brassage et le transfert de métal en fusion dans les moulages à l'aide d'une louche, enfin, après refroidissement, il procédait au démoulage des pièces. Il était également en charge du nettoyage des fours. La durée de l'exposition au béryllium est estimée à 28 ans. Le délai entre le début de l'exposition et l'apparition des premiers signes cliniques est estimé à 17 ans.

CAS CLINIQUE G :

Histoire de la maladie et examens complémentaires : M. G, né en 1955, a présenté les premières manifestations de sa pathologie en janvier 2003 avec l'apparition d'une dyspnée d'effort. La radiographie pulmonaire alors réalisée montre une densification interstitielle bilatérale. D'autres symptômes apparaissent par la suite tels qu'une altération de l'état général et l'apparition d'une toux avec expectorations. Il est hospitalisé en octobre 2003, à l'hôpital Avicenne pour bilan clinique. Le scanner thoracique montre une fibrose interstitielle culminale à prédominance droite avec une atteinte ganglionnaire médiastinale bilatérale diffuse. Les EFR montrent un effondrement de la DLCO associé à une réduction sévère de la CV et à un syndrome restrictif modéré ainsi qu'une hypoxémie sévère lors des gaz du sang. L'analyse du LBA montre une lymphocytose alvéolaire majeure à cellules

CD4+. Le BeTPL est réalisé sur sang et sur le LBA : il est doublement positif. Le profil génétique montre également la présence de la mutation HLA β Glu⁶⁹. La maladie professionnelle est reconnue en 2004. M. G a été mis sous oxygénothérapie et corticothérapie à forte dose permettant une stabilisation de son état mais dépendant du traitement instauré. Il a été suivi jusqu'en 2009 et depuis perdu de vue.

Circonstances de l'exposition au béryllium : M. G a travaillé de 1995 à 2003 en tant que directeur des ressources humaines dans une fonderie réalisant des activités de fonderie traditionnelle, de fonderie à cire résiduelle et de fonderie d'art (fonderie Y). L'atelier comportait plusieurs fours de fusion destinés à la fabrication d'alliages à base de béryllium. Pour l'organisation et la gestion du personnel, il est amené à se rendre quotidiennement, entre 15 minutes et 1 heure, dans la fonderie. Par ailleurs, dans cette fonderie l'exposition au béryllium a été objectivée par une campagne de mesures menée par la CRAM. La durée de l'exposition au béryllium est estimée à 8 ans. Le délai entre le début de l'exposition et l'apparition des premiers signes cliniques est estimé à 8 ans.

CAS CLINIQUE H :

Histoire de la maladie et examens complémentaires : M. H, né en 1953, présente les premières manifestations de sa maladie en mai 1987 lorsqu'il présente une asthénie associée à une dyspnée d'effort. Sur la radiographie thoracique est constaté un syndrome interstitiel. Les EFR montraient une DLCO diminuée de 56%. Un traitement par corticoïde est mis en place. L'exposition au béryllium est ensuite suspectée du fait de son activité professionnelle. La maladie professionnelle numéro 33 est reconnue en 1988 et consolidée en 1989 avec un taux d'IPP à 10%. M. H est par la suite vu en hospitalisation à Avicenne, en 2010, dans le cadre d'une rechute de sa pathologie avec aggravation de sa dyspnée. Il est donc vu en consultation de pathologies professionnelles pour l'interroger sur ses expositions professionnelles et rédiger un nouveau certificat pour décrire la dégradation de son état clinique et ainsi réévaluer son taux d'IPP. Les EFR montrent une altération sévère de la DLCO (37%) associée à un trouble obstructif modérément sévère (Tiffeneau à 0,66). Le scanner thoracique montre un emphysème centro-lobulaire et paraseptal, des kystes parenchymateux bilatéraux, des épaissements sous-pleuraux et péribronchiques, des

plages de verre dépoli et des signes de fibrose (distorsion scissurale droite associée à un foyer en rayon de miel). L'analyse du LBA montre une hyperlymphocytose avec un rapport CD4/CD8 à 12. Le BeLPT réalisé sur sang est positif.

Circonstance de l'exposition au béryllium : M. H obtient en 1971 son CAP de tourneur. De 1971 à 1975, M. H travaille comme tourneur dans une forgerie spécialisée dans la fabrication des structures métalliques destinées aux ponts, viaducs et des rails de chemins de fer. Puis de 1975 à 1980, il travaille toujours en tant que tourneur pour une société mécanique d'ajustage et de précision. Par la suite, il est tourneur, de 1981 à 1988, dans une fonderie réalisant des activités de fonderie traditionnelle, de fonderie à cire résiduelle et de fonderie d'art (fonderie Y) disposant notamment d'un atelier fabriquant des alliages à base de béryllium. Il fait également de la coulée continue. La durée de l'exposition au béryllium est estimée à 17 ans. Ses activités anciennes avant son entrée dans la fonderie Y peuvent être aussi considérées comme exposantes du fait de son poste et des secteurs d'activités concernés. Le délai entre le début de l'exposition et l'apparition des premiers signes cliniques est estimé à 16 ans. Par ailleurs, dans cette fonderie l'exposition au béryllium a été objectivée par une campagne de mesures menée par la CRAM.

CAC CLINIQUE I :

Histoire de la maladie et examens complémentaires : M. I, né en 1964, présente les premières manifestations de sa maladie en 1989 lorsqu'il présente une image anormale retrouvée sur un contrôle radiographique du thorax. Il n'est pas précisé dans le dossier quel est le type de cette image anormale. Il s'agit d'une affection diagnostiquée en premier lieu comme une sarcoïdose et est traité par corticoïdes. M. I continue à être suivi et son état est marqué, en 2009, par une évolution de ses symptômes avec apparition d'une dyspnée d'effort et d'une toux qui motivent un nouveau bilan complet à l'hôpital. Les EFR montrent un trouble ventilatoire mixte discret avec une DLCO légèrement abaissée. Le scanner thoracique montre un syndrome micronodulaire diffus comportant de multiples nodules scissuraux et pleuraux, des épaissements péribroncho-vasculaires, quelques plages de condensation dans le lobe supérieur droit et lobes inférieurs ainsi que des adénopathies médiastinales et hilaires bilatérales. L'analyse du LBA est normale.

L'histologie des biopsies bronchiques retrouve la présence de granulomes. Le BeLPT réalisé en 2010 sur sang est positif. Un dossier de demande en maladie professionnelle au titre du tableau 33 avait été remis en 2010 à M. I qui, finalement, n'avait pas fait sa déclaration. Un nouveau scanner thoracique réalisé en 2013, montre l'apparition de petites masses de fibrose avec distorsion bronchique des apex. En 2013, un nouveau certificat médical initial lui est fait avec, en plus, l'argument de l'apparition en 2013 d'une fibrose sur le scanner thoracique mais à ce jour nous n'avons plus de nouvelles du salarié pour savoir si finalement sa pathologie a bien été reconnue en tant que béryllose.

Circonstances de l'exposition au béryllium : M. I de 1987 à 1989, suit une formation de prothésiste dentaire à l'Ecole dentaire française où il était amené à fabriquer des prothèses dont certaines étaient faites avec des alliages comportant du béryllium. Il poursuit son métier de prothésiste dentaire polyvalent jusqu'en 1992 dans différents laboratoires où il est amené à faire des tâches de coulage, grattage, meulage d'alliages métalliques contenant très probablement du béryllium. Puis à partir de 1992, M. I diminue de façon importante la partie pratique de son activité de prothésiste pour s'orienter vers une activité commerciale toujours dans ce domaine. La durée de l'exposition au béryllium est estimée à 5 ans. Le délai entre le début de l'exposition et l'apparition des premiers signes cliniques est estimé à 2 ans.

CAS CLINIQUE J :

Histoire de la maladie et examens complémentaires : Mme J, née en 1980, présente les premières manifestations de sa maladie en 2004 avec l'apparition d'une toux, d'une dyspnée d'effort et d'un amaigrissement. La biopsie pulmonaire montre la présence de granulomes épithélioïdes et gigantomitotiques. L'étude du LBA montre une hyperlymphocytose. Le diagnostic de sarcoïdose pulmonaire de stade 3 est posé en janvier 2005. Elle reçoit un traitement par corticoïde. En 2008, suite à une tentative d'arrêt des corticoïdes, elle fait une rechute de sa pathologie. Les EFR réalisées montrent un syndrome restrictif avec le VEMS à 55% et la CPT à 59% ; il existe également un trouble de diffusion avec une DLCO à 40%. Le scanner thoracique montre l'apparition de lésions micronodulaires bronchiolaires de faible densité diffuses aux deux champs pulmonaires.

Les deux BeLPT sur sang réalisés à 4 mois d'intervalle sont positifs. L'exposition au béryllium est suspectée du fait de sa profession, le diagnostic de béryllose est retenu et elle est reconnue en maladie professionnelle en 2010. A ce jour, son état respiratoire actuel est stable sous faible dose de corticoïdes.

Circonstances de l'exposition au béryllium : Mme J a travaillé comme prothésiste dentaire depuis 2001 jusqu'à 2004 pour différents laboratoires. Pendant cette période, elle a pu effectuer de la fonte et du coulage d'alliages au béryllium ainsi que l'usinage des pièces pour la fabrication des parties métalliques des prothèses. Elle a donc été exposée régulièrement pendant cette période aux poussières et fumées de béryllium. La durée de l'exposition au béryllium est estimée à 3 ans. Le délai entre le début de l'exposition et l'apparition des premiers signes cliniques est estimé à 3 ans.

CAS CLINIQUE K :

Histoire de la maladie et examens complémentaires : M. K, né en 1962, présente les premières manifestations de sa maladie en 2009 lorsqu'il se plaint d'une toux persistante avec expectorations. A la fin de l'année 2010, une dyspnée apparaît et augmente progressivement. Le scanner thoracique réalisé, montre des images en rayon de miel associées à des épaissements septaux réguliers et à des opacités en verre dépoli intéressant le lobe supérieur droit et les bases, présence de quelques nodules sous pleuraux, postérieurs au niveau des 2 bases. Les EFR montrent un léger syndrome restrictif. Le patient est alors hospitalisé à l'hôpital Avicenne pour le bilan d'une pneumopathie interstitielle disséminée et dont les deux hypothèses sont la sarcoïdose de type 2 et la béryllose. Le Pet-scan montre un aspect en verre dépoli avec un épaissement péri-broncho vasculaire dans les deux champs, de multiples micro-nodules bilatéraux et des formations ganglionnaires médiastinaux-hilaires qui fixent faiblement le radiotracer. Les EFR montrent aussi une diminution de la DLCO à 53%. L'analyse montre une alvéolite lymphocytaire à CD4. Les BeLPT sur sang et sur LBA sont positifs. Ils sont de nouveau positifs 2 mois et demi après. Le patient est également porteur de la mutation HLA β Glu⁶⁹. La maladie professionnelle est reconnue en 2013. La dégradation fonctionnelle et l'apparition d'images fibrosantes ont nécessité la mise en place d'un

traitement par corticoïdes depuis décembre 2013. A ce jour, la corticothérapie au long cours a permis une stabilisation de la fonction respiratoire et une diminution des images en verre dépoli. Cependant les nombreux effets secondaires dus au traitement par corticoïdes apparus chez M. K, font discuter l'introduction d'un traitement immunosuppresseur.

Circonstances de l'exposition au béryllium : M. K a travaillé en 2002, pendant 1 an, comme fondeur en tant que chef d'équipe dans une fonderie réalisant des activités de fonderie traditionnelle, de fonderie à cire résiduelle et de fonderie d'art (fonderie Y). M. K se trouvait à la coulée continue dans l'atelier de fabrication d'alliage cupro-béryllium. La durée de l'exposition au béryllium est estimée à 1 an. Le délai entre le début de l'exposition et l'apparition des premiers signes cliniques est estimé à 7 ans. Par ailleurs, dans cette fonderie l'exposition au béryllium a été objectivée par une campagne de mesures menée par la CRAM.

CAS CLINIQUE L :

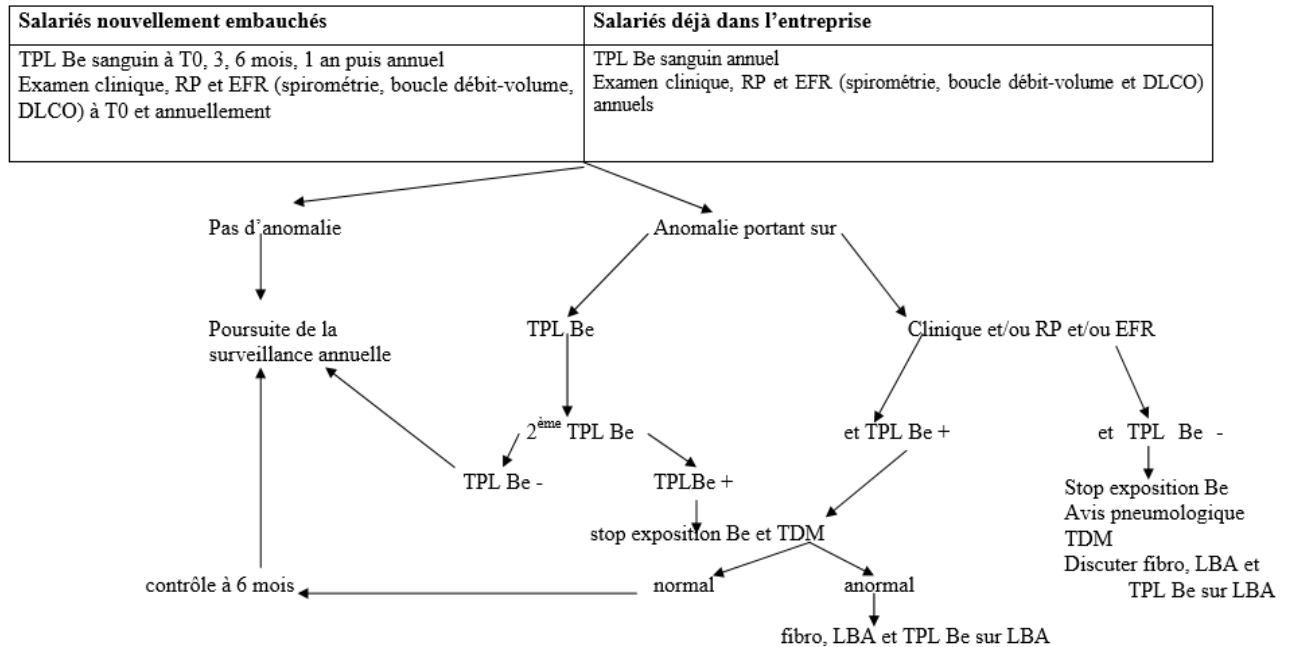
Histoire de la maladie et examens complémentaires : M. L, né en 1944, présente les premières manifestations de sa maladie en 1998 lorsqu'il se plaint d'une dyspnée d'effort. En 2001, il présente également une altération de l'état général, il est alors hospitalisé pour un bilan complet à l'hôpital Avicenne. La radiographie du thorax montre plusieurs opacités alvéolaires diffuses et bilatérales prédominant aux lobes inférieurs. Le scanner thoracique montre de multiples petites condensations nodulaires, prédominant en périphérie dans les régions inférieures, associées à une discrète hyperdensité en verre dépoli diffuse ainsi qu'un épaissement péribroncho-vasculaire péri-hilaire et une distorsion du segment dorsal droit avec quelques bronchectasies par traction. Les EFR montrent un syndrome restrictif modéré avec une CPT à 74% mais une diminution importante de la DLCO à 55%. L'analyse du LBA montre une alvéolite lymphocytaire avec un rapport CD4/CD8 à 3,58. L'histologie de la biopsie pulmonaire retrouve des granulomes épithélioïdes de distribution alvéolaire avec intégrité des parois vasculaires. Le BeLPT réalisé sur sang et LBA est positif dans les 2 cas. Le patient est également porteur de la mutation HLA β Glu⁶⁹. Le diagnostic de béryllose est retenu et la maladie professionnelle est reconnue en 2002. En 2015, M. L présentait une altération de sa

fonction respiratoire en rapport avec une progression des lésions de fibrose malgré un traitement par corticoïde et immunosuppresseur.

Circonstances de l'exposition au béryllium : M. L a travaillé à partir de 1994 dans une fonderie réalisant des activités de fonderie traditionnelle, de fonderie à cire résiduelle et de fonderie d'art (fonderie Y). Il y fait le contrôle des moules réfractaires et effectue aussi du moulage à la cire perdue où il est coulé des alliages contenant du béryllium. Il y travaille jusqu'en 2001, année où il est arrêté du fait de la dégradation de son état de santé. La durée de l'exposition au béryllium est estimée à 7 ans. Le délai entre le début de l'exposition et l'apparition des premiers signes cliniques est estimé à 4 ans. Par ailleurs, dans cette fonderie l'exposition au béryllium a été objectivée par une campagne de mesures menée par la CRAM.

Annexe 6 : Algorithme de surveillance des salariés exposés au béryllium

(Thin *et al.* 2009 (37))



EFR : explorations fonctionnelles respiratoires, DLCO : capacité de diffusion du CO, fibro: fibroscopie bronchique, LBA : lavage broncho-alvéolaire, RP : radiographie pulmonaire, TDM : tomodensitométrie thoracique, TPL Be : test de prolifération lymphocytaire au béryllium ; Be : béryllium, + : positif, - : négatif

Titre :

Béryllose pulmonaire chronique : à propos de 12 cas et rôle du médecin du travail dans différentes situations d'approche du diagnostic

Résumé :

La béryllose pulmonaire chronique (BPC) est une pneumopathie interstitielle granulomateuse pouvant apparaître chez les travailleurs exposés au béryllium et dont le diagnostic est difficile à établir du fait de sa rareté, de sa ressemblance avec la sarcoïdose et de la méconnaissance de l'exposition ainsi que de ses conséquences. L'objectif de ce travail est d'identifier les éléments cliniques et professionnels permettant d'aboutir au diagnostic de BPC à partir d'une étude de cas et de déterminer les différentes situations d'approche du diagnostic de béryllose qui peuvent se présenter au médecin du travail. Nous rapportons douze cas de BPC avérées recueillies au sein d'une consultation de pathologies professionnelles entre 2001 et 2015. Les éléments cliniques et paracliniques ayant abouti au diagnostic ainsi que les caractéristiques de l'exposition professionnelle ont été décrits. Ces cas ont illustré trois situations d'approche du diagnostic pouvant se présenter au médecin. La première étant la situation où l'exposition au béryllium est connue dans l'entreprise. La seconde concerne l'apparition d'une symptomatologie respiratoire chez un salarié posant la question d'une étiologie professionnelle. Et enfin lorsque la question d'un diagnostic différentiel est posée devant l'évolution atypique d'une sarcoïdose. L'expertise du médecin du travail est donc requise pour la surveillance de salariés connus comme exposés, pour la recherche d'une exposition au béryllium devant la survenue de manifestations respiratoires ou pour contribuer à la réorientation d'un diagnostic de sarcoïdose. Nous avons essayé de discuter du rôle du médecin du travail dans ces différentes démarches.

Mots-clés : béryllium – béryllose pulmonaire chronique – exposition professionnelle – médecin du travail