



information



formation



recherche



coopération
internationale

LE TEST SANGUIN DE PROLIFÉRATION LYMPHOCYTAIRE AU BÉRYLLIUM (BeLPT) DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

LE TEST SANGUIN DE PROLIFÉRATION
LYMPHOCYTAIRE AU BÉRYLLIUM (BeLPT)
DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE

RISQUES BIOLOGIQUES, ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS
UNITÉ SANTÉ AU TRAVAIL

AVRIL 2004

AUTEURS

Maurice Poulin, M.D., M. Sc.
Institut national de santé publique du Québec

Sylvie Ricard, M. Sc., consultante
Institut national de santé publique du Québec

AVEC LA COLLABORATION DE

Jean-François Boivin, M.D., D. Sc., FRCP, professeur
Département d'épidémiologie et de biostatistiques
Centre universitaire de santé McGill

Louise De Guire, M.D., M. Sc.
Direction de santé publique de Montréal et Institut national de santé publique du Québec

Chantal Dion, Ph. D., chimiste
Programme Services et expertises de laboratoire
Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

France Labrèche, Ph. D.
Direction de santé publique de Montréal et Institut national de santé publique du Québec

Albert J. Nantel, M.D., M. Sc., ABMT, toxicologue
Institut national de santé publique du Québec

Gaston Ostiguy, M.D., pneumologue
Institut thoracique de Montréal et Centre universitaire de santé McGill

TRAITEMENT DE TEXTE

Raymonde St-Jean, secrétaire
Agence de développement de réseaux locaux de services de santé et de services sociaux de
la Mauricie et du Centre-du-Québec

*Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec :
<http://www.inspq.qc.ca>. Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.*

CONCEPTION GRAPHIQUE
MARIE PIER ROY

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM ([HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA](http://www.santecom.qc.ca))
COTE : INSPQ-2004-018

DÉPÔT LÉGAL – 2^e TRIMESTRE 2004
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA
ISBN 2-550-42623-1
©Institut national de santé publique du Québec (2004)

AVANT-PROPOS

Un premier cas de béryllose chronique attribuable à une exposition professionnelle a été découvert en 1998 dans la province de Québec. Suite à cet événement, le réseau québécois de la santé et des services sociaux, la Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) et leurs partenaires ont entrepris la mise en place d'interventions visant l'identification des établissements où on retrouve du béryllium et l'évaluation des expositions des travailleurs dans ces établissements. Les résultats préliminaires de cet inventaire révélaient qu'il existe plusieurs établissements au Québec où des travailleurs sont exposés ou potentiellement exposés au béryllium. Ce constat a alors amené la CSST et ses partenaires à mettre en branle des interventions de réduction de l'exposition à la source et a soulevé la question du bien-fondé d'implanter un programme de dépistage de la béryllose chronique afin d'identifier précocement les travailleurs asymptomatiques affectés par cette maladie.

C'est dans cette foulée que l'Institut national de la santé publique a été mandaté pour faire une revue de littérature concernant le test sanguin de prolifération lymphocytaire au béryllium (BeLPT). Le présent document fait une synthèse des principaux éléments permettant de se positionner sur la pertinence d'utiliser le BeLPT dans le cadre d'un programme de dépistage. Cette publication s'inscrit dans une démarche de documentation de la problématique du béryllium au Québec qui se poursuit encore aujourd'hui.



Marc Dionne, directeur
Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	V
LISTE DES FIGURES.....	VI
1 INTRODUCTION	1
2 MÉTHODOLOGIE.....	3
3 CARACTÉRISTIQUES DU BÉRYLLIUM	5
3.1 ORIGINE	5
3.2 PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DU BÉRYLLIUM ET DE SES COMPOSÉS	5
3.3 UTILISATION.....	7
3.4 SOURCES D'EXPOSITION NON PROFESSIONNELLE	7
3.4.1 Émissions atmosphériques.....	7
3.4.2 Eau et nourriture	8
3.4.3 Fumée de cigarette.....	9
3.4.4 Alliages dentaires	10
3.5 SOURCES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE	10
3.6 MÉCANISMES D'ACTION	10
3.6.1 Inhalation	10
3.6.2 Voie gastrointestinale	11
3.6.3 Voie dermique	12
4 NORMES ET VALEURS DE RÉFÉRENCE POUR L'EXPOSITION PAR INHALATION	13
4.1 DANS LE MILIEU AMBIANT	13
4.2 EN MILIEU DE TRAVAIL	13
5 TESTS DE LABORATOIRE DISPONIBLES	17
5.1 TEST CUTANÉ.....	17
5.2 TEST SANGUIN DE PROLIFÉRATION LYMPHOCYTAIRE AU BÉRYLLIUM (BeLPT)	17
5.3 TEST DE PROLIFÉRATION LYMPHOCYTAIRE AU BÉRYLLIUM EFFECTUÉ SUR LE LIQUIDE BRONCHOALVÉOLAIRE (BAL-BeLPT).....	18
5.4 TEST URINAIRE	19

6	PATHOLOGIES ATTRIBUABLES AU BÉRYLLIUM	21
6.1	SENSIBILISATION	21
6.2	BÉRYLLIOSE SUBCLINIQUE	22
6.3	BÉRYLLIOSE CHRONIQUE.....	22
6.3.1	Critères de diagnostic de la béryllose chronique utilisés aux États-Unis	23
6.3.2	Critères de diagnostic de la béryllose chronique utilisés au Québec	26
6.4	BÉRYLLIOSE AIGÜE.....	27
6.5	CANCER	28
6.6	FACTEURS DE RISQUE	30
7	ÉPIDÉMIOLOGIE.....	33
7.1	PRÉVALENCE DE LA SENSIBILISATION ET DE LA BÉRYLLIOSE CHRONIQUE	33
7.1.1	Dans la population	33
7.1.2	Dans le milieu de travail	33
7.2	MORTALITÉ ET MORBIDITÉ.....	41
8	CARACTÉRISTIQUES DU BELPT	43
8.1	SENSIBILITÉ, SPÉCIFICITÉ ET VALEUR PRÉDICTIVE DU BELPT	43
8.2	INFLUENCE DE LA FAIBLE PRÉVALENCE SUR LA VALEUR PRÉDICTIVE DU BELPT	44
8.3	VARIABILITÉS INTRALABORATOIRE ET INTERLABORATOIRES	46
9	TRAITEMENT	49
9.1	TRAITEMENT À LA CORTISONE	49
9.2	RETRAIT DE L'EXPOSITION	50
10	DÉPISTAGE	53
10.1	DÉFINITION	53
10.2	CONDITIONS REQUISES POUR IMPLANTER UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE	54
10.3	LES CRITÈRES DU NATIONAL SCREENING COMMITTEE SONT-ILS RESPECTÉS?.....	61
10.4	LES CRITÈRES DE HALPERIN ET FRAZIER SONT-ILS RESPECTÉS?	61
11	CONCLUSION	63
	RÉFÉRENCES.....	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Propriétés physiques et chimiques du béryllium et de certains de ses composés.....	6
Tableau 2 :	Émissions naturelles et anthropogéniques de béryllium dans l’atmosphère aux États-Unis	8
Tableau 3 :	Normes et valeurs de référence actuelles d’exposition professionnelle selon certains organismes.....	15
Tableau 4 :	Synthèse des critères utilisés au Québec pour le diagnostic de la sensibilisation, de la béryllose subclinique et de la béryllose chronique	26
Tableau 5 :	Fréquence des allèles HLA-DP β 1 parmi les travailleurs avec ou sans béryllose chronique	31
Tableau 6 :	Proportion de sensibilisés chez des travailleurs non exposés	33
Tableau 7 :	Résultats diagnostiques de l’étude de Kreiss <i>et al.</i> (1989)	34
Tableau 8 :	Résultats diagnostiques de l’étude transversale de Kreiss <i>et al.</i> (1993a)	35
Tableau 9 :	Résultats diagnostiques de l’étude de surveillance médicale de Stange <i>et al.</i> (2001)	36
Tableau 10 :	Résultats diagnostiques de l’étude de Kreiss <i>et al.</i> (1996)	37
Tableau 11 :	Résultats diagnostiques de l’étude de Henneberger <i>et al.</i> (2001).....	38
Tableau 12 :	Résultats diagnostiques de l’étude de Kreiss <i>et al.</i> (1997)	39
Tableau 13 :	Résultats de l’évaluation clinique pour les employés ayant des BeLPT anormaux dans l’étude de Kreiss <i>et al.</i> (1997)	40
Tableau 14 :	Sommaire des données de prévalence de la béryllose chronique et de la sensibilisation selon les études.	41
Tableau 15 :	Illustration des performances d’un test selon une sensibilité de 90 % et une prévalence de 10 %.....	45
Tableau 16 :	Illustration des performances d’un test selon une sensibilité de 90 % et une prévalence de 1 %.....	45
Tableau 17 :	Contrôle de qualité sur les résultats des BeLPT	46
Tableau 18 :	Constance des BeLPT anormaux retestés.....	46
Tableau 19 :	Liste des critères du National Screening Committee et appréciation de ces critères dans le cadre de l’implantation hypothétique d’un programme de dépistage de la béryllose chronique.....	55
Tableau 20 :	Liste des critères de Halperin et Frazier (1985) et appréciation de ces critères dans le cadre de l’implantation hypothétique d’un programme de dépistage de la béryllose chronique.....	59

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Histoire médicale du béryllium.....	14
Figure 2 :	Recommandations pour l'évaluation d'un patient à risque de beryllose chronique selon le groupe du National Jewish Medical and Research Center	25
Figure 3 :	Algorithme de décision - BeLPT	27

1 INTRODUCTION

En 1998, un premier cas de beryllose chronique a été diagnostiqué au Québec chez un employé d'une entreprise utilisant du béryllium. La découverte de ce cas a incité les autorités de l'entreprise à faire appel à l'expertise de compagnies installées aux États-Unis afin d'instaurer un programme de dépistage parmi leurs employés et de sensibiliser les responsables de la Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) au fait qu'il s'agissait peut-être d'une problématique plus large s'appliquant également à d'autres entreprises à risque au Québec. Par ailleurs, le test sanguin de prolifération lymphocytaire au béryllium (BeLPT) qui avait d'abord été conçu pour le dépistage de la beryllose chronique a démontré que certains individus chez qui on retrouvait des tests anormaux ne répondaient pas au diagnostic de beryllose chronique. La démonstration a été faite par la suite que ces individus étaient sensibilisés au béryllium et que cela pourrait être la première phase de l'évolution vers la beryllose chronique.

C'est dans ce contexte que la CSST a demandé au ministère de la Santé et des Services sociaux sa position quant au bien-fondé d'implanter un programme de dépistage de la beryllose chronique au Québec, à l'instar de ce qui se fait aux États-Unis. Le Ministère s'est alors tourné vers l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) afin qu'il produise un avis sur la question. Plus précisément, ce mandat a été confié au D^r Albert Nantel, toxicologue, et au D^r Maurice Poulin, responsable du secteur santé au travail de la Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels de l'INSPQ. Compte tenu de la controverse caractérisant ce dossier, un comité avisé composé d'experts issus des disciplines pertinentes telles que l'épidémiologie, la toxicologie, la pneumologie, la chimie et l'éthique a été formé sous la coordination du D^r Poulin.

L'avis de l'INSPQ émis en avril 2002 se prononçait sur la pertinence d'instaurer un programme de dépistage de la beryllose chronique dans les entreprises employant du béryllium au Québec, se positionnait sur la pertinence d'utiliser le BeLPT et se penchait sur les éléments qui doivent faire partie de la surveillance médicale d'un tel programme.

Le présent document expose les informations qui soutiennent l'argumentaire de l'avis de l'INSPQ.

2 MÉTHODOLOGIE

Une revue de la littérature a permis de recueillir les éléments nécessaires à l'argumentation utilisée dans la formulation de l'avis. Ainsi, l'origine du béryllium, les différentes sources d'expositions de même que les tests utilisés pour le diagnostic ou le dépistage de la béryllose chronique ont été documentés. Nous avons fait état des différentes normes et valeurs de référence pour l'exposition par inhalation. Nous avons par la suite décrit ce qui était connu de l'histoire naturelle de la maladie et de l'épidémiologie de cette maladie chez les travailleurs exposés.

Les données traitant tout particulièrement du dépistage de la sensibilisation et de la béryllose chronique dans le milieu de travail par l'utilisation du test de prolifération des lymphocytes induits par le béryllium prélevés dans le sang périphérique (BeLPT)¹ ont été évaluées. Les critères reconnus comme prérequis à tout programme de dépistage ont été décrits et une vérification a été faite pour déterminer si ces critères étaient respectés et justifiaient l'implantation d'un programme de dépistage.

Les responsables de l'INSPQ ont effectué de nombreuses démarches avec les membres du comité médical du réseau de la santé au travail et avec le comité 3.69 technique sur le béryllium mandaté par le Conseil d'administration de la CSST afin de partager leurs connaissances respectives et de s'assurer de la compréhension mutuelle des éléments du dossier.

Des membres du comité aviseur ont également participé à plusieurs réunions d'information et d'échanges scientifiques :

- réunion avec le Docteur Lee Newman et ses collègues, du National Jewish Medical and Research Center, à la CSST;
- réunion avec M. Marc E. Kolan, vice-président de la Compagnie Brush Wellman, le producteur de béryllium aux États-Unis;
- formation de trois jours au National Jewish Medical and Research Center à Denver;
- observation des discussions d'un panel multidisciplinaire qui s'est réuni à San Francisco pour déterminer la pertinence d'utiliser le BeLPT comme test de dépistage de la béryllose.

Ces nombreuses rencontres ont permis de poser les questions pertinentes aux experts qui travaillent dans ce domaine depuis longtemps, de constater l'évolution des connaissances et les divergences d'opinions qui permettent d'enrichir le débat mais aussi de valider au niveau international la position de l'INSPQ dans ce dossier.

¹ Dans ce document, lorsque l'acronyme BeLPT est utilisé sans autre mention, il désigne le BeLPT sanguin. L'expression BAL-BeLPT est utilisée dans le cas où le test est effectué sur le liquide bronchique.

3 CARACTÉRISTIQUES DU BÉRYLLIUM

3.1 ORIGINE

Découvert en France en 1798, le béryllium se distribue de façon ubiquiste dans la croûte terrestre à des concentrations variant généralement de 2,8 à 5,0 mg/kg (Kolanz, 2001). Les sols cultivables en contiennent de 1 à 7 mg/kg avec une moyenne de 0,6 mg/kg. Il existe cependant de rares endroits où les concentrations moyennes peuvent atteindre 60 mg/kg avec des maximums de 300 mg/kg. Le béryllium n'existe pas à l'état pur dans la nature. Les deux principaux minerais béryllifères sont la bertrandite, composé de moins de 1 % de béryllium, et le beryl dont la proportion de béryllium s'élève jusqu'à 4 %. La production mondiale se chiffre à approximativement 300 tonnes annuellement, les États-Unis étant les principaux acteurs avec une production de 225 tonnes enregistrée en 1991 (Bruce et Odin, 2001). Ces derniers n'ont cependant pas commencé à produire commercialement avant 1930. Des mines de béryllium sont également situées au Brésil, en Afrique du Sud, en Chine, à Madagascar et au Zimbabwe (Williams, 1994).

3.2 PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DU BÉRYLLIUM ET DE SES COMPOSÉS

Deuxième métal le plus léger avec seulement le tiers du poids de l'aluminium, le béryllium est caractérisé par un nombre atomique de 4 et un poids moléculaire de 9,012. Ce métal gris et brillant possède la même densité que le magnésium et est six fois plus rigide que l'acier. Il a un point de fusion très élevé (1 287 °C), conserve sa forme malgré de très grandes variations de température et est transparent aux rayons X et aux micro-ondes (Bruce et Odin, 2001).

Le béryllium accroît la dureté des alliages, leur résistance à l'oxydation et à la corrosion, leur conductivité thermique et électrique ainsi que leur capacité à réduire les risques d'étincelles. Il se prête très bien à l'usinage de précision. Ces importantes qualités justifient son utilisation dans des domaines variés et expliquent le coût élevé du béryllium sur le marché (400 \$/lb) comparativement à celui de l'aluminium et du titane (0,66 \$/lb et 4,25 \$/lb respectivement).

Les principales caractéristiques physico-chimiques de certains des composés du béryllium sont présentées au tableau 1. Ces différentes formes et les propriétés spécifiques de chacune compliquent la caractérisation des expositions pour les travailleurs et rendent l'interprétation des études chez les animaux plus complexe.

Tableau 1 : Propriétés physiques et chimiques du béryllium et de certains de ses composés

Propriété	Béryllium métallique	Fluorure de béryllium	Chlorure de béryllium	Oxyde de béryllium	Hydroxyde de béryllium	Sulfate de béryllium (anhydrique)	Sulfate de béryllium (tétrahydrate)	Nitrate de béryllium	Carbonate de béryllium	Phosphate de béryllium
CAS N°	7 440-41-7	7 787-49-7	7 787-47-5	1 304-56-9	13 327-32-7	13 510-49-1	77 787-56-6	13 597-99-4	66 104-24-3	35 089-00-0
Formule moléculaire	Be	BeF ₂	BeCl ₂	BeO	Be(OH) ₂	BeSO ₄	BeSO ₄ · 4H ₂ O	Be(NO ₃) ₂	BeCO ₃ + Be(OH) ₂	Be(PO ₄) ₂
Poids moléculaire	9,012	47,01	79,93	25,01	43,03	105,07	177,14	187,07	112,05	271,03
Densité (g/cm ³)	1,846 (20 °C)	1,986 (25 °C)	1,899 (25 °C)	3,01 (20 °C)	1,92 (20 °C)	2,443 (20 °C)	1,713 (10,5 °C)	1,557	ND	ND
Point de fusion (°C)	1 287	555	405	2 530	Se décompose lorsque chauffé	550–600 Se décompose	100 Perd 2 H ₂ O	60	ND	100 Se décompose
Point d'ébullition (°C)	2 970	1 175	520	3 787	ND	ND	400 Perd 4 H ₂ O	142	ND	ND
Solubilité dans l'eau (mg/litre)	Insoluble	Très soluble	Très soluble	Très peu soluble (0,2)	Légèrement soluble	Insoluble dans l'eau froide Devient tétrahydrate dans l'eau chaude	Extrêmement soluble (3,91 × 10 ⁵)	Très soluble	Insoluble dans l'eau froide Se décompose dans l'eau chaude	Soluble

Source : Bruce et Odin (2001) qui citent International Program on Chemical Safety (1990), Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1993) et United States Environmental Protection Agency (1998).

3.3 UTILISATION

Le béryllium métallique, les alliages et l'oxyde de béryllium sont les produits les plus importants pour le commerce (10 %, 75 % et 15 % respectivement) obtenus de la transformation de l'hydroxyde de béryllium qui résulte de l'extraction acide du minerai (ATSDR, 1993 *in* Bruce et Odin, 2001) :

- Le béryllium métallique est utilisé principalement comme modérateur et réflecteur de neutrons dans les réacteurs nucléaires, dans les fenêtres pour tubes de rayons X, comme composant de gyroscopes, de disques de frein à hautes performances, de systèmes optiques pour satellites, et dans l'industrie de l'armement nucléaire.
- Les alliages, principalement de cuivre et dans une moindre mesure d'aluminium, de magnésium, de nickel, de zinc et de zirconium, trouvent de nombreuses applications dans les industries aérospatiale, électronique et mécanique (structures d'avions et de vaisseaux spatiaux, ressorts, contacteurs électriques, électrodes de soudage, fusibles, équipement de forage, pièces d'automobile, etc.) et la fabrication d'articles de sport tels que les bâtons de golf.
- Les oxydes de béryllium sont utilisés comme modérateur dans les réacteurs nucléaires et servent à la fabrication de céramiques dans les domaines de l'électronique, de l'automobile, en microélectronique, dans les lasers, dans les tubes à micro-ondes.
- Catalyseurs dans certaines réactions chimiques, les sels solubles de fluorure et de sulfate de béryllium constituent principalement des intermédiaires dans les procédés de production. Le fluorure sert également à la fabrication du verre (Bruce et Odin, 2001; INRS, 1992; Willis et Florig, 2002).

3.4 SOURCES D'EXPOSITION NON PROFESSIONNELLE

3.4.1 Émissions atmosphériques

La principale source d'émissions de béryllium dans l'atmosphère origine de la combustion des combustibles fossiles, principalement du charbon (tableau 2). Équivalant à 187,1 tonnes par année, cette source est responsable de 97 % de tous les rejets atmosphériques de béryllium aux États-Unis. Les émissions atmosphériques annuelles dues à la production et à la transformation du béryllium sont approximativement de 0,3 tonne. Les particules issues de l'ensemble de ces procédés anthropogéniques sont généralement émises sous forme d'oxyde de béryllium. Quant aux sources naturelles d'émission de béryllium, i.e. les particules volcaniques et les poussières, elles sont estimées équivaloir à 5,2 tonnes par année (Bruce et Odin, 2001).

Tableau 2 : Émissions naturelles et anthropogéniques de béryllium dans l'atmosphère aux États-Unis

Sources	Production (10 ⁶ tonnes/an)	Facteur d'émission (g de Be/tonne)	Émissions de Be (tonne/an)
Naturelles			
▪ Poussières	8,2	0,6	5,0
▪ Particules volcaniques	0,41	0,6	0,2
Anthropogéniques			
Combustion du charbon	640	0,28	180
Combustion du mazout	148	0,048	7,1
Traitement du minerai de béryllium	0,008	37,5*	0,3
Total			192,6

Source : US EPA, 1987 in Bruce et Odin, 2001.

* Ce chiffre est une hypothèse.

La concentration moyenne dans l'air ambiant aux États-Unis est de 0,000 03 µg/m³ alors que la concentration médiane dans les villes est de 0,000 2 µg/m³ (Kolanz, 2001). Dans les régions rurales des États-Unis, les concentrations varient entre 0,000 03 et 0,000 06 µg/m³. À Dayton (Ohio), les concentrations ont atteint entre 0,000 1 et 0,000 2 µg/m³ près des sites industriels urbains. On rapporte des concentrations moyennes annuelles dans des stations de monitoring aux États-Unis variant de < 0,000 1 à 0,006 7 µg/m³ entre 1981 et 1986 (US EPA, 1987).

Il est généralement admis que les gens ne sont pas suffisamment exposés au béryllium dans l'air ambiant pour développer des effets secondaires sur la santé. Des cas de béryllose chronique causés par une exposition environnementale ont exceptionnellement été notés. En 1949, à Lorain (Ohio), on a trouvé un agrégat de 11 personnes atteintes de béryllose chronique vivant près d'une installation utilisant du béryllium mais n'y travaillant pas. Parmi celles-ci, dix habitaient à l'intérieur d'un périmètre d'environ un km de l'usine. On a supposé que le cas demeurant à plus d'un kilomètre avait pu être contaminé par la poussière transportée par une personne avec qui il cohabitait et qui travaillait à cette usine. On concluait que le seuil de concentration qui n'occasionnait pas d'effet nocif observable (NOAEL)² se situait entre 0,01 µg/m³ et 0,1 µg/m³ (Eisenbud *et al.*, 1949). Plus récemment, en 1992, des cas de béryllose ont aussi été décrits chez des épouses de travailleurs exposés au béryllium (Newman et Kreiss, 1992). Dans une autre étude, des tests pratiqués chez 41 enfants asthmatiques vivant près d'une zone industrielle ont permis de constater que plusieurs étaient sensibilisés à diverses substances dont le béryllium (Dueva et Mizernitskii, 1997).

3.4.2 Eau et nourriture

Les concentrations dans l'eau aux États-Unis varient de 0,010 à 1,220 µg/L avec une moyenne de 0,190 µg/L (Kolanz, 2001). En 1974, le Congrès américain a demandé à l'Environmental Protection Agency (EPA) de déterminer les niveaux maximums de substances chimiques présentes dans l'eau potable qui pourraient être sécuritaires pour la population. Pour ce faire, on a dû estimer la contribution des autres sources d'exposition. Pour le béryllium, l'ingestion approximative pour la population générale a été évaluée à environ 0,423 µg par jour dont 0,12 par la nourriture et 0,3 par

² *No Observed Adverse Effect Level*. Niveau d'exposition le plus élevé n'ayant pas causé d'augmentation statistiquement ou biologiquement significative de la sévérité ou de l'incidence d'effets néfastes chez la population exposée, comparativement à un groupe témoin approprié.

l'eau selon les calculs faits en 1987. Il a ainsi été établi que la concentration de béryllium dans l'eau potable ne devrait pas dépasser 4 µg/L. Le règlement a été adopté en 1992 et est devenu effectif en 1994 (US EPA, 1998).

3.4.3 Fumée de cigarette

La fumée de cigarette serait une autre source potentielle d'exposition. Dans une étude, les concentrations de béryllium ont été estimées à 0,47, 0,68 et 0,74 µg/cigarette dans le tabac de trois marques différentes de cigarettes. En estimant que 10 % de ces concentrations passent dans la fumée, un fumeur consommant 20 cigarettes par jour serait ainsi exposé à des concentrations de béryllium d'environ 1,5 µg/jour, équivalant de trois à quatre fois l'exposition occasionnée par l'air ambiant, l'eau, la nourriture et l'ingestion de poussières (Bruce et Odin, 2001). Mentionnons toutefois qu'il nous a été impossible de retracer les études originales sur lesquelles s'appuient ces assertions. Une revue de littérature (Smith *et al.*, 1997) rapportait des quantités de 0 à 0,0005 µg/cigarette, mentionnant que le métal avait été décelé dans 4 des 12 études recensées. Le fait que les concentrations mesurées soient beaucoup moins élevées que celles de l'étude citée précédemment peut être expliqué par divers facteurs liés notamment aux pratiques de culture, aux conditions climatiques ainsi qu'à la concentration du béryllium dans le sol (Smith *et al.*, 1997).

En mars 2000, un rapport dont l'objectif était d'établir des priorités pour la réduction des effets néfastes causés par la cigarette a été présenté au ministre de la santé de la Nouvelle-Zélande (Fowles *et al.*, 2000). Les substances contenues dans le tabac ainsi que dans la fumée de cigarette y étaient énumérées. Les auteurs ont suggéré une liste des ingrédients prioritaires contenus dans la cigarette sur la base d'une analyse de 95 composés chimiques ayant un pouvoir cancérigène. Inclus dans cette liste, le béryllium contenu dans le tabac produirait une concentration moyenne dans la fumée de 0,000 25 µg/m³ (0-0,000 50). Le risque cancérigène occasionné par la présence de béryllium dans la fumée de cigarette serait de 1,5x10⁻⁸ par cigarette par jour³. Il est à noter ici que le béryllium occupe le 35^e rang parmi les 39 substances cancérigènes présentes dans le tabac et classées dans les groupes 1, 2A, 2B et 3 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en octobre 1999. Dans le rapport de la Nouvelle-Zélande, les risques ont également été calculés pour les effets respiratoires et cardiovasculaires, mais le béryllium ne se retrouve pas dans la liste de ces substances prioritaires ni dans la liste des 16 ingrédients jugés prioritaires par rapport à leurs effets santé (Fowles *et al.*, 2000). Par ailleurs, la Colombie-Britannique oblige les fabricants de tabac à produire une liste des 44 principaux ingrédients contenus dans les cigarettes ainsi que leur concentration, mais le béryllium ne s'y retrouve pas⁴.

En résumé, les expositions au béryllium causées par la fumée de cigarette ne sont pas jugées prioritaires en termes d'effets cancérigènes ou autres et, au Canada, le béryllium ne fait pas partie des principaux éléments chimiques identifiés par les fabricants dans la cigarette. Lors de la 11^e Conférence mondiale sur le tabac et la santé tenue à Chicago du 6 au 10 août 2000, le béryllium ne se retrouvait pas non plus parmi les substances ayant un impact sur la santé publique. On peut donc conclure que l'exposition au béryllium causée par la cigarette n'est pas vraiment un problème de santé publique.

³ Basé sur le risque d'une personne pesant 70 kg, ayant fumé pendant 35 ans et vécu 70 ans et absorbant 100 % de la fumée de cigarette.

⁴ Les renseignements sont disponibles sur le site Web suivant :
<http://www.healthplanning.gov.bc.ca/ttdr/index.html>.

3.4.4 Alliages dentaires

Les personnes qui ont certains alliages dentaires (nickel-béryllium) ont une source supplémentaire d'exposition au béryllium. Le niveau d'exposition de ces personnes n'est pas connu, mais le dosage de ces alliages indique qu'ils peuvent contenir de 0,5 à 2 % de béryllium (US OSHA 2002a). À titre d'exemple, l'usage de prothèses dentaires contenant des alliages de béryllium peut occasionner des gingivites chroniques autour de la prothèse (Kotloff *et al.*, 1993).

3.5 SOURCES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

En milieu de travail, l'inhalation est la principale voie d'exposition des travailleurs, le béryllium étant très peu absorbé par la peau. Avant 1950 et l'implantation de systèmes de contrôle d'émissions, il n'était pas rare de voir les travailleurs exposés à des concentrations importantes de béryllium et des niveaux de 1 mg/m³ dans l'air de leur milieu de travail étaient fréquemment notés (Eisenbud et Lisson, 1983). Les concentrations ont diminué au cours des années subséquentes. Les niveaux d'exposition pour les travailleurs des usines d'extraction du métal pouvaient être supérieures à 50 µg/m³ dans le milieu des années 60, supérieures à 30 µg/m³ durant les années 70 et finalement inférieures à 2 µg/m³ à la fin des années 70 (Kriebel *et al.*, 1988).

On estime qu'il y a eu 13 869 travailleurs potentiellement exposés au béryllium sous forme métallique et 4 305 à l'oxyde de béryllium aux États-Unis durant les années 1981-1983 (NIOSH, 1989 *in* Bruce et Odin, 2001). D'autres auteurs estiment que le nombre de travailleurs exposés aux États-Unis, compte tenu de l'utilisation répandue du béryllium dans l'industrie, se chiffrait plutôt à 30 000 (Fields, 2001). Une autre publication mentionne que 800 000 travailleurs aux États-Unis ont pu être exposés au béryllium (Cullen, 1986).

3.6 MÉCANISMES D'ACTION

3.6.1 Inhalation

Bien que la principale voie d'exposition chez les humains soit l'inhalation, on ne possède pas de données concernant le dépôt dans les poumons ou l'absorption par les voies pulmonaires du béryllium inhalé. À la suite d'une exposition par inhalation, l'appareil respiratoire et principalement les poumons constituent le principal système atteint tant chez l'animal que chez l'humain.

Les particules se déposent d'abord au niveau de l'arbre respiratoire avant d'être éliminées de façon biphasique avec une phase initiale rapide par le transport mucociliaire des particules de l'arbre trachéobronchique vers le tractus intestinal suivie d'une phase lente et prolongée via les ganglions trachéobronchiques. Les particules sont ensuite attaquées par les macrophages. Ce processus a été très bien décrit chez les rats (Reeves, 1976).

Le béryllium non éliminé vers le tractus intestinal se loge au niveau des poumons ou transite par le système sanguin et se retrouve principalement au niveau des os, mais aussi de l'estomac, de l'intestin, du foie, de la rate, des ganglions mésentériques et des autres tissus mous.

Les études d'inhalation chez les rats et les chiens exposés à l'oxyde de béryllium ont permis de constater que ces expositions produisent des pneumonies, des lésions granulomateuses, de l'hyperplasie et de la fibrose.

Le rat exposé développe une réaction granulomateuse pulmonaire non immunologique, mais plutôt de type causée par un corps étranger. Ainsi, le rat ne reconnaît pas le béryllium comme un antigène (Haley, 1991). D'autres animaux de laboratoire répondent à l'exposition au béryllium avec des lésions qui peuvent se comparer à celles que l'on trouve chez l'humain. Des chiens exposés à l'oxyde de béryllium ont développé dans l'espace d'un an des granulomes, de la fibrose et des infiltrats lymphocytaires au niveau des poumons. Ceci était accompagné d'une prolifération lymphocytaire *in vitro* en présence du béryllium alors que le phénomène ne s'est pas produit en présence de sulfate de zinc. Les auteurs en déduisaient que le phénomène était donc de nature allergique. On a cependant constaté, chez le chien, que ces lésions avaient pratiquement disparu lorsque les animaux ont été sacrifiés après un an (Finch *et al.*, 1996). D'autres études montrent que les souris ont développé des granulomes ou des infiltrats mononucléaires à prédominance lymphocytaires semblables à ce qui peut se développer chez l'humain suite à une exposition au béryllium. Bien qu'on ait démontré une prolifération lymphocytaire au niveau pulmonaire, aucune réponse immunitaire au niveau sanguin n'a été constatée (Huang *et al.*, 1992). Dernièrement, par contre, on a constaté qu'une application de BeSO₄ sur le dos de souris causait une prolifération des lymphocytes sanguins au niveau périphérique (Tinkle, 2002).

Malgré ces résultats, il n'existe pas de modèle animal reproduisant la nature progressive de la maladie chez l'humain. En particulier, aucun modèle n'a montré une atteinte pulmonaire granulomateuse progressive concomitante avec une réponse immunitaire tel que l'on voit dans la béryllose chronique humaine. Très peu d'études d'expositions chroniques ou subchroniques ont été faites avec l'oxyde de béryllium qui est la forme chimique la plus répandue dans l'environnement des travailleurs.

3.6.2 Voie gastrointestinale

L'absorption par voie gastrointestinale se fait suite à une exposition orale ou par inhalation pour la partie qui ne s'est pas dirigée vers l'arbre trachéobronchique. Moins de 1 % du béryllium passant dans le tractus intestinal est absorbé, la majorité étant éliminée dans les selles. La raison donnée pour expliquer ce fait serait que le sulfate de béryllium soluble, ayant un pH plus élevé devient un phosphate de béryllium insoluble qui n'est pas disponible pour absorption (Reeves, 1965). Le peu de béryllium absorbé au niveau intestinal est excrété principalement par les urines.

Une étude faite par le Center for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis nous donne des détails sur les concentrations du béryllium urinaire dans un échantillon représentatif de la population américaine et la moyenne géométrique était en bas du seuil de détection qui était de 0,09 µg/L (US DHHS, 2003). Des études récentes ont démontré que les concentrations urinaires médianes du béryllium des personnes exposées en milieu de travail étaient significativement plus élevées que celles des personnes non exposées (Apostoli et Schaller, 2001).

3.6.3 Voie dermique

Des expériences récentes ont démontré que des particules microscopiques peuvent traverser la couche cutanée et se rendre au derme même lorsque la peau est intacte (Tinkle, 2002). La pénétration du métal ou de l'oxyde de béryllium à travers la peau peut produire des lésions ulcéraives ou nodulaires. Ces lésions persistent tant que le contact avec la substance demeure.

Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que l'injection intradermique répétée de solutions contenant des sels de béryllium provoquait des réactions cutanées chez les singes et les porcs. Les réactions cutanées suite aux injections subséquentes se développaient à l'intérieur de six à huit heures après l'injection et pouvaient durer jusqu'à trois semaines (Marx et Burrell, 1973).

4 NORMES ET VALEURS DE RÉFÉRENCE POUR L'EXPOSITION PAR INHALATION

4.1 DANS LE MILIEU AMBIANT

Vers la fin des années '40, des mesures de concentrations de béryllium ont été prises dans l'air à plusieurs distances d'une industrie utilisant du béryllium située à Lorain (Ohio) où 10 cas de béryllose chronique avaient été diagnostiqués parmi la population vivant dans un rayon d'environ 1 km (Eisenbud *et al.*, 1949). Cette étude a servi de base à l'Environmental Protection Agency des États-Unis (US EPA) pour établir une limite d'exposition dans l'air ambiant à $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour une durée de 24 heures (US DOE, 1999). Notons qu'il n'existe pas de norme environnementale au Québec.

Les experts de l'US EPA (1998) ont déterminé que la concentration de référence pour l'exposition par inhalation (RfC) pour le béryllium est de $0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Cette concentration est basée sur les effets toxiques autres que le cancer se manifestant tant sur le système respiratoire que dans le reste de l'organisme (effets extrarespiratoires). Il s'agit d'un estimé de la concentration à laquelle la population humaine (incluant les groupes sensibles) peut être exposée par inhalation à tous les jours durant toute la vie sans que l'on observe de risque appréciable d'apparition d'effets néfastes non cancérogènes. Ainsi, une exposition au-dessus de ce niveau ne signifie pas nécessairement que des effets néfastes apparaîtront, mais les risques de présenter des signes ou des symptômes de la béryllose chronique augmentent.

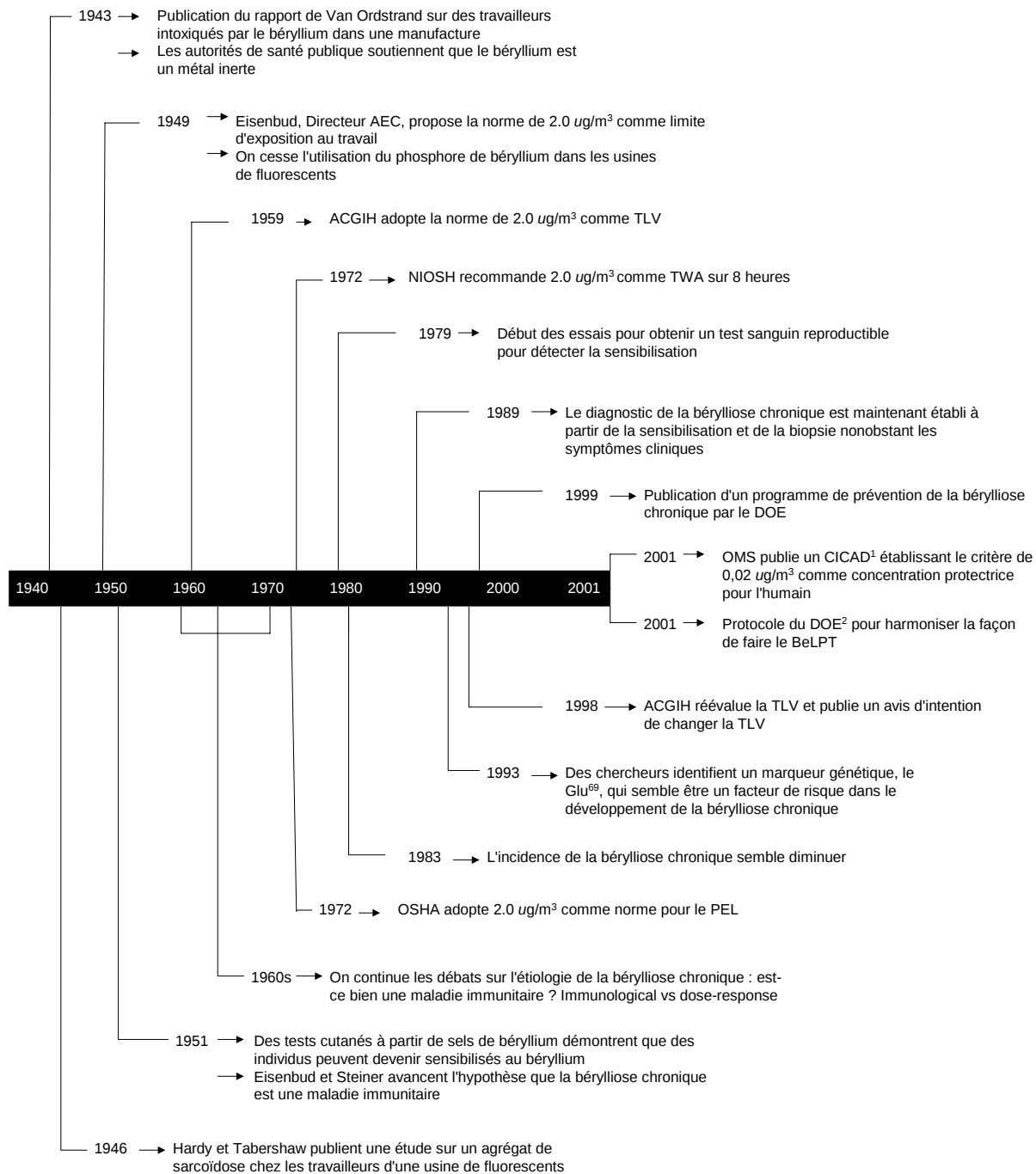
Pour établir la concentration de référence, l'US EPA (1998) a considéré les résultats des études d'Eisenbud *et al.* (1949) et de Kreiss *et al.* (1996). L'étude d'Eisenbud suggérait une NOAEL (dose sans effet nocif observable) de $0,01\text{-}0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans l'air ambiant. Quant à l'étude de Kreiss portant sur l'exposition professionnelle, elle identifiait une LOAEL⁵ de $0,55 \mu\text{g}/\text{m}^3$ basée sur la sensibilisation au béryllium chez les travailleurs exposés (valeur médiane des concentrations moyennes). La valeur de la LOAEL a été retenue pour évaluer la concentration de référence car elle était issue de l'étude ayant utilisé la méthode de dépistage la plus sensible. Cette valeur, ajustée à $0,20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour tenir compte d'une exposition plus longue que celle subie dans le milieu de travail, a ensuite été divisée par un facteur d'incertitude de 10 pour tenir compte principalement de l'utilisation d'une LOAEL plutôt que d'une NOAEL et de la piètre qualité du monitoring de l'exposition.

4.2 EN MILIEU DE TRAVAIL

En 1949, la Commission de l'énergie atomique des États-Unis (US AEC), prédécesseur du Département de l'énergie (US DOE), a émis des limites d'exposition pour le béryllium qui sont toujours les mêmes aujourd'hui (figure 1). La concentration moyenne pour une exposition de huit heures par jour à laquelle un travailleur peut être exposé de façon répétée sans subir d'effets adverses sur sa santé avait alors été fixée à $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Par la suite, 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 (Kolan, 2001).

⁵ *Lower Observed Adverse Effect Level*. Niveau d'exposition le plus faible ayant causé une augmentation statistiquement ou biologiquement significative de la sévérité ou de l'incidence d'effets néfastes chez la population exposée, comparativement à un groupe témoin approprié.

Figure 1 : Histoire médicale du béryllium



¹ CONCISE INTERNATIONAL CHEMICAL ASSESSMENT DOCUMENT, N° 32
Beryllium and Beryllium Compounds

² DOE SPECIFICATION, *BERYLLIUM LYMPHOCYTE PROLIFERATION TESTING (BeLPT)*, DOE-SPEC-1142-2001, April 2001

Figure adaptée de Kolanz (2001).

Au Québec, le Règlement sur la santé et la sécurité du travail édicte les normes d'exposition en milieu de travail pour plusieurs substances. La Valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP)⁶, dont la définition est similaire à celle de la TWA, a été établie à 2 µg/m³ pour le béryllium (tableau 3). Aucune valeur d'exposition de courte durée (VECD)⁷ n'est édictée pour cette substance. Par contre, une limite d'excursion est fixée à 6 µg/m³ pour une période cumulée ne dépassant pas 30 minutes par jour, à condition que la VEMP soit respectée. La limite d'excursion maximale est de 10 µg/m³, pour quelque durée que ce soit. Par ailleurs, au début de l'année 2002, la CSST en se basant sur les effets sur la santé observés et corroborés par l'ACGIH et OSHA, a fixé un niveau d'action de 0,2 µg/m³ dans le but de mieux protéger les travailleurs. Le dépassement de ce niveau d'action entraîne la mise en place de mesures de réduction de l'exposition et de mesures de protection pour les travailleurs telles que le port d'un appareil de protection respiratoire et de vêtements de protection.

Tableau 3 : Normes et valeurs de référence actuelles d'exposition professionnelle selon certains organismes

Organisme	Limite moyenne d'exposition (µg/m ³)	Limite d'exposition de courte durée (µg/m ³)	Limite d'excursion (µg/m ³)	Niveau d'action (µg/m ³)
Règlement sur la santé et la sécurité du travail du Québec (Gouvernement du Québec, 2001)	2		6 (30 min.) 10 (peu importe la durée)	0,2*
American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 2002)	2	10		
Occupational Safety and Health Administration des États-Unis (US OSHA, 2002b)	2		5 (30 min.) 25 (maximale)	
National Institute of Occupational Safety And Health des États-Unis (US NIOSH, 1997)			0,5	
Département de l'énergie des États-Unis (US DOE, 1999)				0,2

* Le niveau d'action n'est pas édicté par règlement. Cette valeur a été tirée du *Bulletin Info béryllium*, Vol. 1, n° 1, 8 août 2001, bulletin produit par plusieurs partenaires dont la Commission de la santé et de la sécurité du travail et le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

Pour sa part, l'ACGIH publie annuellement des recommandations quant aux teneurs limites d'exposition (*Threshold Limit Value* – TLV) pour un ensemble de substances. Ces valeurs réfèrent aux concentrations atmosphériques en deçà desquelles la plupart des travailleurs peuvent être exposés quotidiennement et de manière répétée sans subir d'effets néfastes sur leur santé. Pour le béryllium, la teneur limite moyenne (*Time-Weighted Average* – TWA) et la limite d'exposition de courte durée (*Short-Term Exposure Limit* – STEL), dont les définitions s'apparentent à celles de la VEMP et de la VECD décrites dans le Règlement sur la santé et la sécurité du travail du Québec, ont été fixées respectivement à 2 µg/m³ et à 10 µg/m³.

⁶ La VEMP représente la concentration moyenne, pondérée pour une période de 8 heures par jour, en fonction d'une semaine de 40 heures, d'une substance chimique (sous forme de gaz, poussières, fumées, vapeurs ou brouillards) présente dans l'air au niveau de la zone respiratoire du travailleur.

⁷ La VECD représente la limite d'exposition moyenne au cours d'une période de 15 minutes consécutives, en autant que de telles expositions ne se reproduisent pas plus de 4 fois par jour et qu'elles soient entrecoupées l'une de l'autre par des périodes d'au moins 60 minutes.

L'OSHA promulgue des limites d'exposition acceptables (*Permissible Exposure Limit* - PEL) qui ont force de loi aux États-Unis (tableau 3). Elles sont basées sur les valeurs des TLVs recommandées par l'ACGIH mais ne sont pas révisées aussi régulièrement que ces dernières. Le National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) des États-Unis recommande également des niveaux appelés REL (*Recommended Exposure Limit*). La valeur plafond établie par cet organisme est de $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ parce que le béryllium fait partie de sa liste de substances potentiellement cancérigènes.

Durant les années 1960, on a réévalué fréquemment la norme de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ parce qu'on la considérait trop sévère. Ce constat était basé sur le fait qu'après l'adoption de cette norme, bien qu'elle n'ait pas toujours été respectée, la béryllose aiguë est disparue et l'incidence de la béryllose chronique a chuté de façon drastique. Malgré le consensus sur la sévérité de la norme, aucune étude ne permettait de présenter un autre chiffre que le $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Récemment, plusieurs études ont plutôt présenté des conclusions allant dans le sens contraire, soulignant que le niveau de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ne protégeait pas adéquatement les travailleurs (Cullen *et al.*, 1987; Kelleher *et al.*, 2001; Kreiss *et al.*, 1996; Stange *et al.*, 1996a). À la fin des années 1980, l'arrivée du test sanguin de prolifération lymphocytaire au béryllium (BeLPT) ainsi que des moyens de diagnostic plus sophistiqués ont permis d'identifier des cas de sensibilisation et de maladie de façon beaucoup plus précoce. Des taux d'incidence similaires à ceux qui prévalaient avant l'adoption de la norme, soit environ 2 % des travailleurs exposés, ont été enregistrés (Newman, 1996). Une étude publiée en 2001 notait que l'on avait trouvé des cas de béryllose chronique qui n'avaient pas été théoriquement exposés à des concentrations de plus de $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Stange *et al.*, 2001). Les résultats d'une étude s'échelonnant sur 4 ans ont démontré que les travailleurs soumis à des niveaux de béryllium supérieurs à $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ avaient des valeurs de BeLPT beaucoup plus élevées que les travailleurs exposés à des niveaux inférieurs à cette concentration (Yoshida *et al.*, 1997).

Il est cependant difficile de comparer ces études puisqu'il y a beaucoup de variations dans les niveaux quotidiens d'exposition et dans la forme chimique du béryllium impliqué. On constate aussi des dépassements fréquents au-dessus de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ chez les populations étudiées. Ces dépassements peuvent contribuer de façon importante aux doses individuelles et rendent difficile l'interprétation de la relation dose-réponse (Kolanz, 2001).

Certaines de ces études ont tout de même incité, en 1998, l'ACGIH à publier une note d'intention pour diminuer la TLV-TWA à $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. En 1999, le US DOE a révisé l'évidence scientifique suggérant que la limite moyenne d'exposition actuellement en vigueur aux États-Unis (éditée par l'OSHA) ne protège pas suffisamment la santé des travailleurs (US DOE, 1999). Reconnaisant la difficulté de proposer une autre norme sur la base des données existantes, le US DOE a retenu la limite moyenne d'exposition de l'OSHA et a proposé l'adoption d'un niveau d'action de $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ afin de minimiser l'exposition des travailleurs au béryllium dans les installations régies par le US DOE. Le dépassement de ce niveau d'action déclenche la mise en place d'un certain nombre de contrôles et de mesures de protection telles que la surveillance périodique de l'exposition, ainsi que le recours aux appareils de protection respiratoire et aux vêtements de protection (US DOE, 1999). En 2000, des membres du US DOE ont publié un article mentionnant qu'une limite moyenne de $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ combinée à des méthodes de surveillance qui assureraient que ces niveaux soient respectés quotidiennement serait justifiée pour une meilleure protection des travailleurs (Wambach et Tuggle, 2000).

5 TESTS DE LABORATOIRE DISPONIBLES

5.1 TEST CUTANÉ

Les dermatites causées par les composés de béryllium ont été une des principales maladies identifiées dans les mines d'extraction du béryllium. Durant la période de 1940 à 1950, on a rapporté 202 cas de dermatites dans des usines près de Cleveland. Les dermatites étaient confinées aux surfaces exposées et consistaient en papules ou vésiculopapules ainsi qu'en macules. Des cas de dermatites oedémateuses ont aussi été identifiés. On sait que toute substance chimique isolée ou portée par une cellule ou un microorganisme et introduite dans l'organisme est susceptible de provoquer une réaction spécifique du système immunitaire visant à la détruire ou la neutraliser.

À partir de ces connaissances, on a voulu développer un test cutané qui permettrait d'identifier les travailleurs plus sensibles au béryllium. Suite à l'administration sous-cutanée de solutions à 1 ou 2 % de sulfate de béryllium⁸ chez des travailleurs exposés au béryllium, on a démontré que ceux-ci répondaient aux critères retenus pour établir que les lésions cutanées étaient bien des réactions eczémateuses allergiques (Curtis, 1951).

Les tests cutanés ont été abandonnés lorsqu'on a fait la preuve que l'exposition causée par l'application du test sur la peau pouvait engendrer une sensibilisation. En effet, des biopsies pratiquées chez des gens qui avaient eu des tests cutanés positifs au béryllium ont démontré des lésions granulomateuses non caséuses semblables à celles retrouvées dans les poumons des personnes atteintes de béryllose chronique. À la différence de celles-ci, la plupart des lésions produites par la sensibilisation cutanée disparaissaient en moins de trois mois (Bobka *et al.*, 1997).

Une étude révélait entre autres que huit des 16 témoins, qui au départ n'avaient pas été exposés au béryllium, sont devenus sensibilisés après répétition du test cutané. Certains ont même développé des problèmes pulmonaires (Hanifin *et al.*, 1970). Devant ces faits, il est devenu impératif de se tourner vers l'avenue des tests *in vitro*.

5.2 TEST SANGUIN DE PROLIFÉRATION LYMPHOCYTAIRE AU BÉRYLLIUM (BeLPT)

À partir de 1970, on a démontré que des lymphocytes obtenus de patients qui avaient eu des tests cutanés positifs proliféraient *in vitro* lorsqu'ils étaient en présence de sels de béryllium (Hanifin *et al.*, 1970). Au départ ce test *in vitro* a été nommé *Lymphocyte Transformation Test* (LTT) parce qu'on pensait que la réaction représentait une transformation maligne.

Vers la fin des années '80, le test a été amélioré et renommé test sanguin de prolifération lymphocytaire au béryllium (BeLPT). Les lymphocytes, obtenus du sang périphérique sont cultivés *in vitro* et exposés à une solution de sulfate de béryllium pour stimuler leur prolifération. Les études ont démontré que seuls les sels de béryllium, dont les concentrations peuvent varier entre 0,1 et 100 µM, et non les sels des autres métaux (utilisés comme témoin) stimulent la prolifération des lymphocytes. Le sulfate d'aluminium constitue un témoin intéressant dans la mesure où ses propriétés chimiques sont très proches de celles du sulfate de béryllium et qu'il a été associé à des granulomes

⁸ On a aussi utilisé des solutions de fluorure, nitrate, chlorure et d'oxalate de béryllium.

inflammatoires chez l'humain (Newman, 1996). Plus récemment, l'utilisation de la thymidine tritiée a permis d'augmenter les performances du test. Le comptage par un appareil de scintillation mesure l'incorporation des précurseurs de l'ADN marqués d'un radionucléide et constitue un indicateur de la prolifération des cellules. Les résultats sont généralement exprimés en un indice de stimulation, représentant la moyenne de coups par minute (cpm) des cellules stimulées par le béryllium moins le bruit de fond divisée par la moyenne des cpm des cellules témoins moins le bruit de fond. Une valeur normale est définie en testant des individus sans histoire connue d'exposition au béryllium (Kreiss *et al.*, 1989). En tenant compte des valeurs normales obtenues, chaque laboratoire établit ensuite un seuil de positivité au-delà duquel les résultats seront considérés anormaux.

Le BeLPT est effectué sur des cellules vivantes avec tout ce que cela comporte d'inconvénients (ex. : la difficulté de conserver les cellules vivantes lors du transport vers le laboratoire). C'est pourquoi on demande que l'échantillon arrive rapidement au laboratoire afin d'être analysé dans les 24 heures suivant le prélèvement.

Compte tenu de son caractère peu invasif, le BeLPT a été utilisé comme test de dépistage dans plusieurs études depuis 1986 chez les travailleurs exposés au béryllium. Au début de cette période, le test servait uniquement à dépister la beryllose chronique. Les résultats étaient très subjectifs et basés sur l'apparence des lymphocytes en culture. La reproductibilité de la méthode était faible et plusieurs personnes avec des tests anormaux avaient des résultats de radiographies pulmonaires et de spirométrie normaux. On les considérait alors comme des faux anormaux. Aujourd'hui avec les méthodes de diagnostic plus sophistiquées, on sait que les radiographies pulmonaires et la spirométrie sont des méthodes très peu sensibles pour confirmer le diagnostic de la beryllose chronique (Kreiss *et al.*, 1991).

Le BeLPT permet donc la détection de la sensibilisation et a également été préconisé comme outil de dépistage de la beryllose chronique car il permet d'identifier des personnes à risque avant même qu'elles ne développent des symptômes. Il n'existe cependant aucun test de confirmation de la sensibilisation si ce n'est des BeLPT successifs ou encore la conversion d'une sensibilisation en beryllose chronique.

5.3 TEST DE PROLIFÉRATION LYMPHOCYTAIRE AU BÉRYLLIUM EFFECTUÉ SUR LE LIQUIDE BRONCHOALVÉOLAIRE (BAL-BELPT)

Le BAL-BeLPT est un test de prolifération lymphocytaire effectué sur le liquide bronchoalvéolaire prélevé par lavage bronchique. Le prélèvement s'effectue en injectant une petite quantité de sérum physiologique dans les portions distales des poumons et en aspirant de nouveau le liquide par un bronchoscope (Stange *et al.*, 2001). Étant donné son caractère invasif, ce test n'est généralement utilisé que sur des patients ayant obtenu deux résultats anormaux au BeLPT sanguin ou encore présentant des radiographies pulmonaires anormales. Combiné à l'application d'autres techniques diagnostiques telles que l'évaluation clinique, les tests de fonction respiratoire, la scintigraphie, et la biopsie pulmonaire transbronchique, le BAL-BeLPT sert à confirmer le diagnostic de beryllose chronique.

L'utilisation du BAL-BeLPT permet également de distinguer la béryllose chronique de la sarcoïdose qui est une maladie pulmonaire granulomateuse dont l'étiologie est inconnue et dont le diagnostic en est un d'exclusion. Rossman *et al.* (1988) ont effectué une étude prospective sur une série de cas qu'ils ont comparé à des volontaires en santé et à des cas de sarcoïdose. Ils ont mesuré la prolifération des lymphocytes bronchoalvéolaires en réponse à une exposition au béryllium chez 23 travailleurs symptomatiques ayant été exposés au béryllium, 6 volontaires en bonne santé et 16 patients atteints de sarcoïdose. De ces 23 travailleurs, 14 (61 %) avaient un diagnostic de béryllose chronique basé sur l'évidence histologique d'une granulomatose pulmonaire progressive et une exposition documentée au béryllium. En somme, les auteurs concluaient que ces cas répondaient au « gold standard » pour le diagnostic de la béryllose chronique.

Des neuf autres cas suspectés de béryllose chronique, quatre avaient des biopsies qui excluaient la béryllose chronique. Trois autres avaient un diagnostic de béryllose chronique probable mais n'ont pas eu de biopsie pulmonaire. Finalement deux avaient des radiographies de maladie pulmonaire non attribuable à la béryllose chronique. Les résultats du BAL-BeLPT furent anormaux chez les 14 travailleurs atteints de béryllose chronique et l'auteur attribue donc au test une sensibilité de 100 % pour ces 14 patients. Ils furent normaux pour tous les autres cas qui ne répondaient pas au « gold standard » du diagnostic de la béryllose chronique de même que pour les six témoins et les 16 cas atteints de sarcoïdose. Les auteurs estimaient donc que le test avait aussi une spécificité de 100 % et concluaient que le BAL-BeLPT était un test utile pour le diagnostic de la béryllose chronique. Il a été utilisé par la suite et a permis d'identifier des cas de béryllose chronique qui auparavant étaient considérés comme des cas de sarcoïdose (Rossman *et al.*, 1988).

Le test n'a pas eu cette performance dans toutes les études. On sait qu'il peut engendrer des résultats faussement normaux pour différentes raisons : chez les fumeurs et les ex-fumeurs, lors d'infections pulmonaires concurrentes traitées avec des stéroïdes, chez les immunosupprimés ou encore lorsque le matériel a été mal conservé ou n'est pas parvenu assez rapidement au laboratoire.

5.4 TEST URINAIRE

En 1989, la Commission des Communautés européennes (Apostoli *et al.*, 1989) concluait que la surveillance biologique pour le béryllium pourrait présenter un certain intérêt, mais que beaucoup d'aspects nécessitaient encore de la recherche.

Dix ans plus tard, des membres de la Commission constataient que cet aspect des connaissances sur le béryllium n'avait pas fait l'objet de nouvelles publications scientifiques. Cependant l'amélioration des méthodes analytiques permettait d'étudier à nouveau la relation entre le niveau d'exposition au béryllium et les taux urinaires mesurés. Apostoli et Schaller (2001) ont choisi de faire cette étude chez des travailleurs de deux aciéries électriques et de deux fonderies d'alliages de cuivre. Les concentrations médianes mesurées dans l'air ambiant de ces usines variaient entre 0,03 et 0,11 µg/m³. Les résultats ont démontré que les concentrations médianes de béryllium urinaire des travailleurs exposés étaient différentes de celles des témoins. Il y avait aussi une corrélation entre les concentrations médianes dans l'air et celles excrétées dans les urines, malgré une grande dispersion des résultats et le fait qu'environ 42 % des résultats étaient inférieurs à la limite de détection. Les auteurs concluent qu'il n'y pas assez de données pour proposer le dosage du béryllium urinaire comme indicateur biologique (Apostoli et Schaller, 2001).

Wegner *et al.* (2000) ont essayé de mesurer l'impact de l'exposition à plusieurs métaux dont le béryllium chez des bijoutiers travaillant dans des usines de coupe et de polissage de beryl. Cinquante-sept des 100 bijoutiers identifiés dans 12 usines différentes ont accepté de participer à l'étude. Ces travailleurs ont été soumis à des radiographies pulmonaires, des tests de fonctions respiratoires ainsi qu'à des mesures des concentrations de béryllium dans les urines. Ils ont subi des tests cytogénétiques et des mesures de BeLPT. Dans une usine, deux des quatre échantillons d'air étaient très au-dessus de la limite de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. On a divisé les travailleurs en deux groupes : le groupe A qui était exposé au beryl plus de quatre heures par semaine et le groupe B exposé quatre heures et moins par semaine. Le béryllium a été détecté dans les urines de 29 des 54 échantillons d'urine du groupe A, alors qu'il ne l'a pas été dans l'autre groupe. Le fait de détecter du béryllium dans l'urine est assez surprenant puisque cette forme de béryllium, le beryl, est non soluble et, par conséquent, non biodisponible. Aucun signe clinique, radiologique ou spirométrique compatible avec une pneumoconiose n'a été détecté. On a identifié un seul cas de sensibilisation, bien que l'étude ne semble pas avoir soumis ce test à un programme de contrôle de qualité interlaboratoires. Les auteurs concluent donc que ce test peut être assez spécifique. On note cependant de nombreuses failles dans les méthodologies utilisées dans cette étude.

Une autre étude (Hornig *et al.*, 2002) a comparé la concentration du béryllium urinaire des travailleurs employés dans des usines produisant de l'acier avec des témoins. Les résultats ont démontré que les concentrations urinaires moyennes des travailleurs étaient de $1,39 \pm 0,59 \mu\text{g}/\text{L}$ comparée à $0,83 \pm 0,46 \mu\text{g}/\text{L}$ chez les témoins. Les auteurs notaient qu'il y avait une différence significative entre les témoins et les travailleurs. On peut s'interroger sérieusement sur ces résultats compte tenu des niveaux urinaires très élevés mesurés sur une catégorie de travailleurs très peu exposés au béryllium, mais surtout du fait que l'on observe des taux urinaires assez élevés chez les témoins.

Pour être véritablement efficace, un programme de surveillance biologique utilisant l'urine des travailleurs doit répondre à certains critères : il faut que l'excrétion urinaire soit la voie principale d'élimination de la substance; qu'il existe une bonne corrélation entre le niveau d'exposition ou la charge corporelle du travailleur et la quantité excrétée dans l'urine; que la méthode analytique soit suffisamment sensible, spécifique et reproductible et, que le risque de développer une maladie professionnelle soit proportionnel au niveau et à la durée de l'exposition. Pour l'instant, le dosage urinaire du béryllium ne correspond pas à ces critères. De plus, la beryllose chronique étant une maladie immunologique, il n'y a pas une relation directe de dose-réponse. La seule utilisation qui pourrait être envisagée serait de confirmer l'absence d'exposition chez les travailleurs sensibilisés ou souffrant d'une beryllose subclinique qui ne doivent plus être exposés à des concentrations supérieures à $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Pour ce faire, il faudrait auparavant améliorer et valider la sensibilité et la précision de la méthode analytique.

6 PATHOLOGIES ATTRIBUABLES AU BÉRYLLIUM

Tel que présenté précédemment, le contact du béryllium avec la peau peut causer des problèmes de santé chez l'humain tels que des dermatites, des ulcérations granulomateuses et des lésions papulo-vésiculaires. Cependant, tout rentre dans l'ordre habituellement après le retrait de l'exposition. Dans les années 1930 et 1940, alors que les travailleurs n'étaient pas protégés, on a rapporté de nombreux cas de dermatites, de conjonctivites et de nasopharyngites (Hardy et Tabershaw, 1946). Le béryllium étant très peu absorbé par la peau, l'inhalation demeure toutefois la principale voie d'exposition. Quatre types d'effets sont décrits suite à une exposition par inhalation : la sensibilisation, la béryllose subclinique, la béryllose chronique et la béryllose aiguë. Cette dernière survient toutefois très rarement de nos jours. Il faut noter que le béryllium a aussi été déclaré cancérigène.

6.1 SENSIBILISATION

Depuis les travaux de Curtis en 1951, on sait que le béryllium peut être antigénique chez l'humain. Cet auteur avait remarqué que les personnes souffrant d'atteintes causées par le béryllium développaient une hypersensibilité retardée lorsqu'on leur appliquait du fluorure de béryllium sur la peau (Curtis, 1951). Les lymphocytes T reconnaissent le béryllium comme un antigène qui déclenche la prolifération des cellules et provoque l'apparition de phénomènes inflammatoires dans les organes cibles.

On s'est également aperçu que des personnes exposées au béryllium qui n'avaient pas la maladie pouvaient avoir des BeLPT anormaux qui n'étaient pas confirmés par un BAL-BeLPT ou la biopsie pulmonaire (Kreiss *et al.*, 1989). L'hypothèse selon laquelle les personnes exposées au béryllium pouvaient d'abord présenter une période de sensibilisation avant d'évoluer vers la béryllose chronique a alors été émise (Newman *et al.*, 1996). Avant l'utilisation du BeLPT, on ne connaissait pas cette période de la maladie puisqu'elle est asymptomatique.

La signification exacte de la sensibilisation n'est pas encore connue mais il existe une hypothèse selon laquelle elle pourrait être le passage obligatoire vers la béryllose chronique. Cette phase, caractérisée par la prolifération des lymphocytes sanguins qui réagissent à une exposition au béryllium, est plus ou moins longue et est habituellement asymptomatique. Selon Rossman, on ne sait pas si les personnes sensibilisées évolueront inévitablement vers la maladie mais le taux de progression vers la maladie pourrait être de l'ordre de 30 à 80 % dépendant de la période observée (Rossman, 1998). Un résumé d'une étude non publiée présentée par l'équipe du National Jewish Medical and Research Center a été présentée lors d'une conférence sur le sujet en 2003. Entre 1988 et 1998, 78 individus sensibilisés au béryllium ont été identifiés. Au début du suivi, aucun ne démontrait de signes d'une béryllose chronique. La cohorte a été suivie et à tous les deux ans, on offrait à chacun une évaluation clinique. Cinquante-six des 78 individus (71,8 %) se sont prévalus de cette réévaluation et ont subi un lavage bronchoalvéolaire accompagné de biopsies pulmonaires transbronchiques. Trente ont subi ces tests plus d'une fois. Dix-sept sur 56 (30,4 %) ont développé une béryllose chronique. La période de suivi pour ceux qui sont passés de la sensibilisation à la béryllose chronique a été en moyenne de 3,7 ans (1,0-9,5 ans). Les auteurs concluent que le taux de conversion est de 8,2 % par année. La durée du suivi pour les 39 autres a été de 4,8 ans (1,7-11,6). Les auteurs ne mentionnent pas si les travailleurs étudiés ont été retirés de l'exposition (Newman *et al.*, 2003).

Il semble que la sensibilisation au béryllium peut progresser vers la maladie même en l'absence d'une exposition continue, appuyant l'hypothèse que les BeLPT anormaux soient prédictifs du futur développement de la maladie (Kreiss *et al.*, 1994 in US EPA, 1998). Deux BeLPT anormaux (contemporains ou consécutifs) confirment l'existence d'une sensibilisation.

6.2 BÉRYLLIOSE SUBCLINIQUE

La béryllose subclinique est diagnostiquée lorsque le patient répond à tous les critères de la béryllose chronique mais ne présente pas de symptômes cliniques. Au Québec, selon les Comités des maladies professionnelles pulmonaires (CMPP)⁹, voici les critères utilisés pour poser le diagnostic de béryllose subclinique :

- 2 BeLPT sanguins anormaux
ET
- un BAL-BeLPT anormal OU des biopsies transbronchiques positives¹⁰ compatibles, ou les deux
ET
- aucun signe ni symptôme clinique, aucune anomalie radiologique (R-X standard et CT Scan), et aucune anomalie fonctionnelle respiratoire (ni au repos ni à l'effort), ni compatible ni attribuable à une béryllose.

Les critères utilisés aux États-Unis peuvent être différents.

6.3 BÉRYLLIOSE CHRONIQUE

La béryllose chronique est une maladie pulmonaire inflammatoire causée par l'inhalation de béryllium soluble ou insoluble. Les symptômes précoces sont une toux légère et une dyspnée. Par la suite, les symptômes deviennent plus importants : dyspnée invalidante, toux tenace, anorexie, perte de poids, fatigue, douleurs thoraciques, sudation nocturne, arthralgies, insuffisance respiratoire avec défaillance cardiaque droite, et occasionnellement, pneumothorax et calculs rénaux. La béryllose chronique se caractérise par l'apparition de granulomes pouvant évoluer vers la formation de fibrose interstitielle, qui résultent d'une réaction immunitaire spécifique au béryllium. Une fois l'antigène créé par le macrophage, il est présenté aux cellules T qui deviennent des cellules T sensibilisées (Kriebel *et al.*, 1988). La population de cellules T sécrète des lymphokines, contribuant à la formation d'agrégats de macrophages que l'on connaît sous le nom de granulomes (Bruce et Odin, 2001).

La preuve que la béryllose est causée par une hypersensibilisation a été apportée dans les années 1980, lors de l'avènement des bronchoscopes à fibre optique et du développement du BAL-BeLPT. Les observations de Rossman et son équipe, confirmées par la suite dans plusieurs autres études,

⁹ Ces comités d'experts supportent la CSST pour évaluer les travailleurs présumément atteints de ces affections. Les critères sont tirés du Guide à l'intention des Comités des MPP pour l'expertise des travailleurs sensibilisés au béryllium, 24 janvier 2002 (non publié), et de communications personnelles avec Dr Gaston Ostiguy.

¹⁰ Une biopsie transbronchique est positive lorsqu'elle démontre la présence de granulomes ou d'une inflammation interstitielle monocyttaire diffuse.

concernaient un travailleur atteint de beryllose chronique soumis à un lavage bronchoalvéolaire (Epstein *et al.*, 1982). Les éléments notés étaient les suivants :

- Une augmentation importante des lymphocytes dans le liquide du lavage : 75 % comparativement à 20 % habituellement;
- Ces lymphocytes étaient en prédominance des cellules T. On sait que ces cellules sont impliquées dans les réactions cellulaires qui causent les granulomes;
- Le test de prolifération était anormal sur les cellules de lavage bronchique et cela de façon beaucoup plus marquée que le même test effectué sur les cellules sanguines. Ceci a été qualifié de remarquable parce qu'ordinairement ce sont les cellules sanguines qui sont impliquées dans le processus de défense contre les agressions immunologiques.

L'étude de Saltini *et al.* (1989) a permis de préciser que, chez les patients atteints de beryllose chronique, le béryllium agissait comme un antigène de classe II et stimulait la prolifération locale et l'accumulation dans le poumons de cellules CD4+ spécifiques au béryllium. La découverte de cellules sensibles au béryllium au niveau du poumon fut un apport non négligeable à la démonstration que la beryllose chronique est une maladie pulmonaire immunitaire. Elle a également suscité un intérêt pour le BAL-BeLPT en tant qu'outil diagnostique de la beryllose chronique.

La beryllose chronique possède une période de latence (intervalle depuis la première exposition) qui a été évaluée à 11 ans en moyenne parmi les cas rapportés dans le Registre des cas de beryllose des États-Unis¹¹ (Eisenbud et Lisson, 1983). Eisenbud et Lisson ont cependant noté que cette latence variait selon la période observée. Ainsi, pour les gens qui ont été exposés pour la première fois entre 1922 à 1937, la période de latence était en moyenne de 16 ans avec des écarts variant entre 4 et 40 ans. Pour la période de 1960 à 1981, la moyenne était de 6,6 ans avec des écarts de 1 à 13 ans. Il faut être prudent dans l'interprétation de ces données compte tenu de la complexité de la méthodologie relative à ce genre d'études.

6.3.1 Critères de diagnostic de la beryllose chronique utilisés aux États-Unis

Dès que l'on a pu faire le lien entre des problèmes pulmonaires et l'exposition au béryllium, des critères de diagnostic de la beryllose chronique ont été développés. Ces critères de diagnostic se sont toutefois progressivement raffinés avec le temps, parallèlement à l'avancement technologique des méthodes de diagnostic.

Ainsi, les cas entrés dans le Registre des cas de beryllose créé aux États-Unis en 1952 devaient satisfaire à quatre des conditions suivantes dont obligatoirement une des deux premières (Stange *et al.*, 1996b) :

- une exposition documentée au béryllium, i.e. une exposition établie et suffisamment importante pour être susceptible de causer la maladie;
- la présence de béryllium dans le tissu pulmonaire ou dans les ganglions lymphatiques thoraciques ou dans les urines;
- une radiographie pulmonaire montrant des signes d'une maladie pulmonaire interstitielle;

¹¹ Beryllium Case Registry (BCR)

- des symptômes cliniques de troubles des voies respiratoires inférieures compatibles avec une beryllose chronique;
- des tests de fonction respiratoire anormaux montrant des signes obstructifs ou restrictifs, ou une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone;
- une biopsie pulmonaire montrant, à l'histologie, la présence de granulomes non caséux et/ou des infiltrats de cellules mononucléaires.

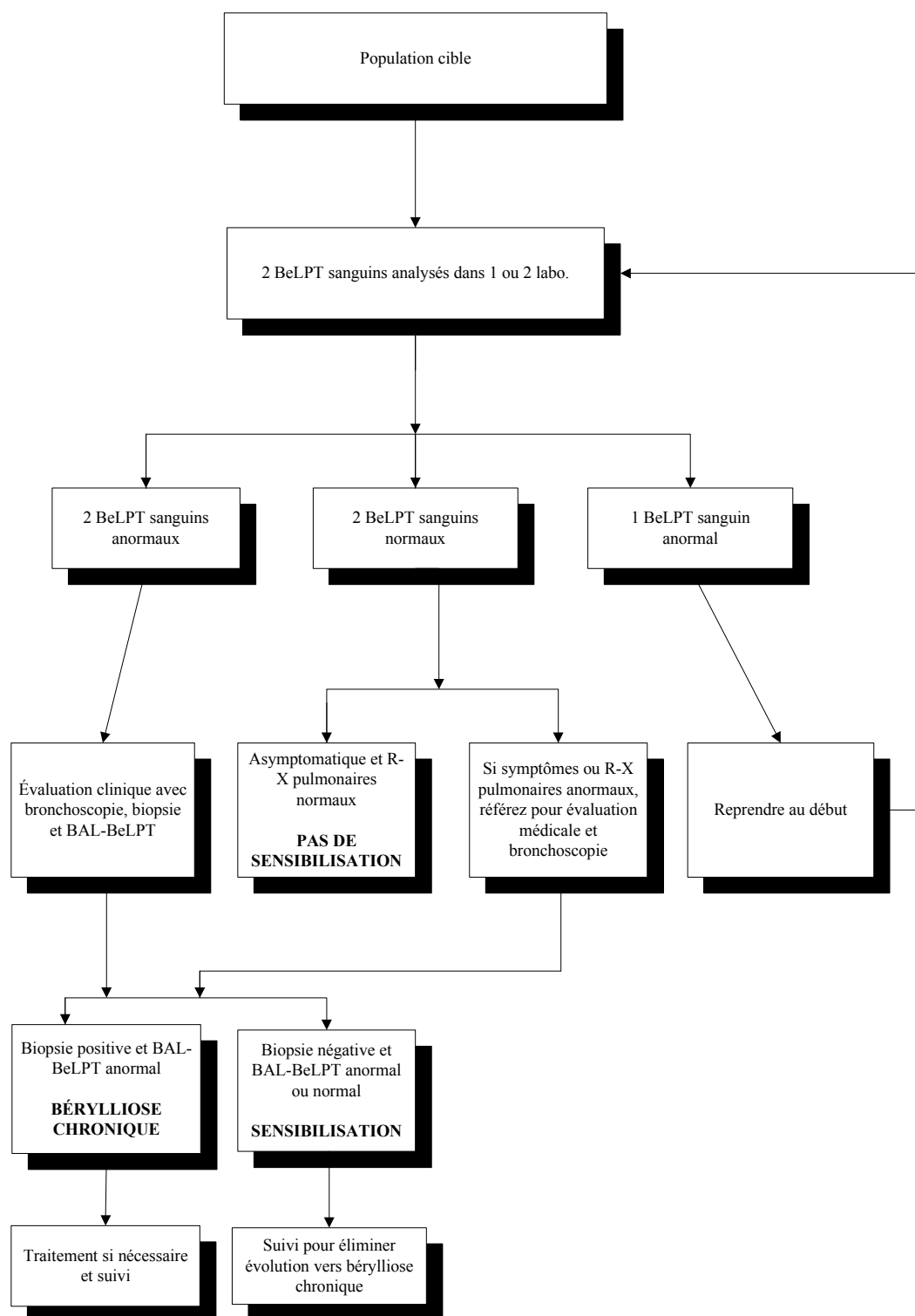
Avec l'avènement de moyens d'investigation modernes tels que le BeLPT, la bronchoscopie par fibre optique et les biopsies transbronchiques, les critères de diagnostic sont devenus plus spécifiques et plus sensibles que les critères utilisés antérieurement. Les études récentes utilisent généralement les critères suivants :

- histoire d'exposition au béryllium;
- un BeLPT ou un BAL-BeLPT anormal;
- une biopsie pulmonaire montrant une évidence histopathologique de granulomes non caséux ou des infiltrats de cellules mononucléaires en absence d'infection;
- constellation de signes cliniques qui peuvent inclure un ou plusieurs des éléments suivants :
 - symptômes respiratoires;
 - infiltrats réticulonodulaires aux radiographies;
 - altération de la physiologie pulmonaire (Newman *et al.* 1989).

Un aspect important des critères diagnostiques est la démonstration de la sensibilisation au béryllium par la réalisation d'un test de prolifération lymphocytaire obtenu soit du sang périphérique (BeLPT), soit du liquide prélevé par lavage bronchoalvéolaire (BAL-BeLPT).

Des algorithmes ont été développés pour investiguer une personne soupçonnée d'être exposée au béryllium. Le modèle proposé par le National Jewish Medical and Research Center aux États-Unis (figure 2) a été utilisé lors des investigations des premiers cas soupçonnés identifiés au Québec.

Figure 2 : Recommandations pour l'évaluation d'un patient à risque de berylliose chronique selon le groupe du National Jewish Medical and Research Center



6.3.2 Critères de diagnostic de la béryllose chronique utilisés au Québec

Les Comités des maladies professionnelles pulmonaires du Québec (CMPP) ont récemment proposé les critères diagnostiques pour la béryllose chronique¹². Le diagnostic implique :

- 2 BeLPT sanguins anormaux OU un BAL-BeLPT anormal ou les deux (avec ou sans biopsies transbronchiques positives compatibles)
ET
- Au moins une des anomalies suivantes compatibles et attribuables à une béryllose : la présence de signes ou de symptômes cliniques, la présence d'anomalies radiologiques ou l'existence d'anomalies fonctionnelles respiratoires (au repos et/ou à l'effort).

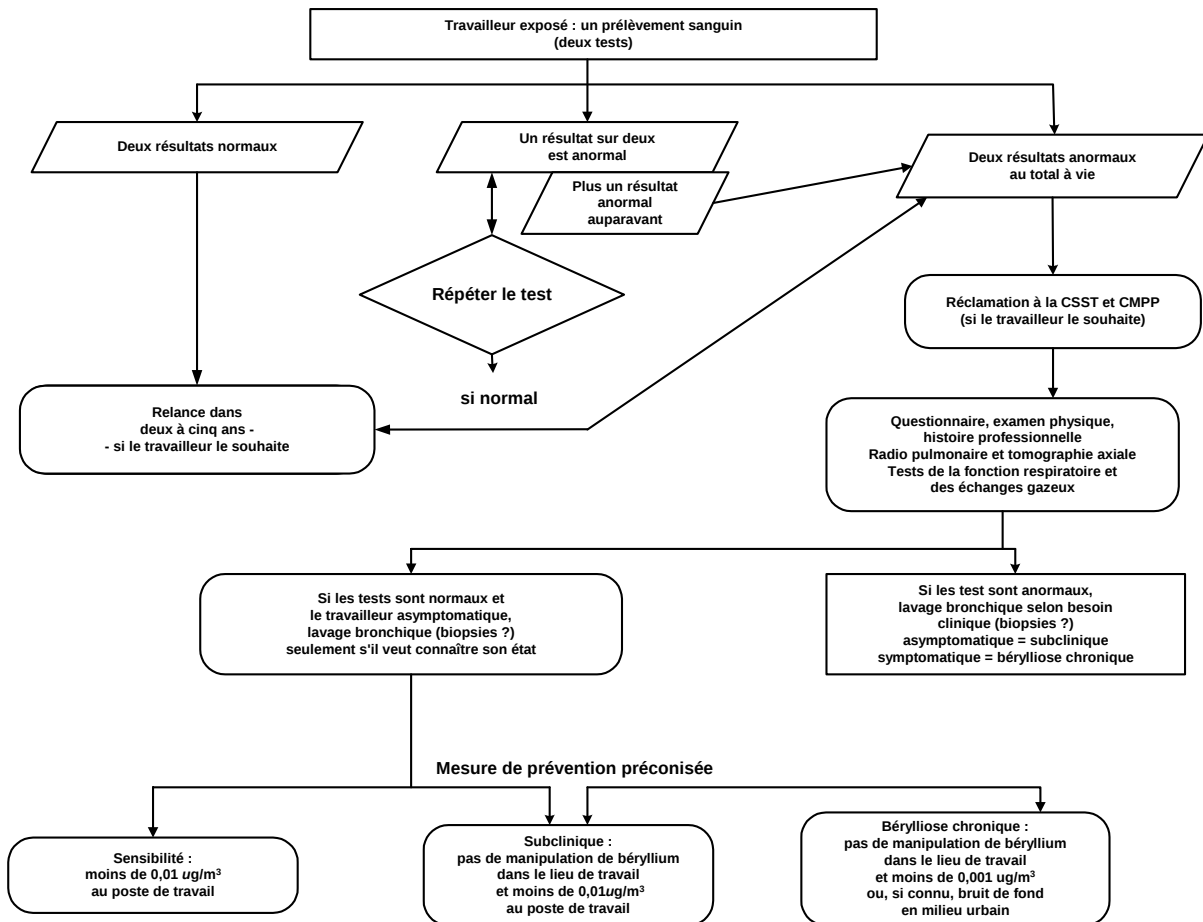
Tableau 4 : Synthèse des critères utilisés au Québec pour le diagnostic de la sensibilisation, de la béryllose subclinique et de la béryllose chronique

	Sensibilisation	Béryllose subclinique	Béryllose chronique	
2 BeLPT sanguins anormaux	Oui	Oui	Oui	Non
BAL-BeLPT anormal	Non	1/2 (BAL-BeLPT ou biopsies)	Oui ou non	Oui
Biopsies transbronchiques positives compatibles	Non	1/2 (BAL-BeLPT ou biopsies)	Oui ou non	Oui ou non
Signes ou symptômes cliniques compatibles et attribuables à une béryllose	Non	Non	1/3 (signes ou symptômes cliniques OU anomalies radiologiques OU anomalies fonctionnelles respiratoires)	
Anomalies radiologiques compatibles et attribuables à une béryllose	Non	Non	1/3 (signes ou symptômes cliniques OU anomalies radiologiques OU anomalies fonctionnelles respiratoires)	
Anomalies fonctionnelles respiratoires compatibles et attribuables à une béryllose	Non	Non	1/3 (signes ou symptômes cliniques OU anomalies radiologiques OU anomalies fonctionnelles respiratoires)	

Ces comités ont aussi proposé un algorithme de décision pour un travailleur exposé au béryllium (figure 3). Tout d'abord, deux tests de BeLPT sont effectués à partir d'un même échantillon de sang analysé dans deux laboratoires. Lorsque les deux tests sont anormaux, une évaluation des symptômes et de l'exposition du travailleur (à l'aide d'un questionnaire) de même qu'une radiographie pulmonaire, une tomographie axiale thoraco-pulmonaire et un bilan fonctionnel respiratoire (au repos et à l'effort incluant un VO₂ max) sont réalisés. Si les résultats sont normaux, le travailleur peut choisir de poursuivre l'investigation en passant une bronchoscopie avec biopsie transbronchique et un BAL-BeLPT afin de vérifier la possibilité d'une béryllose subclinique. Le travailleur est alors informé des risques que la biopsie transbronchique comporte : pneumothorax chez 5 à 7 % des cas, hémorragie chez 1,5 à 2 % des cas et décès chez 0,1 à 0,2 % des cas. Le diagnostic de béryllose subclinique ne peut être émis que si le travailleur se soumet aux examens supplémentaires; dans le cas contraire, le travailleur sera considéré sensibilisé et un suivi sera planifié.

¹² Critères tirés du Guide à l'intention des Comités des MPP pour l'expertise des travailleurs sensibilisés au béryllium, 24 janvier 2002 (non publié), et de communications personnelles avec Dr Gaston Ostiguy.

Figure 3 : Algorithme de décision - BeLPT
(pour la période de validation – 500 premiers tests)



Adapté de : Comité médical provincial en santé au travail du Québec (2004).

6.4 BÉRYLLIOSE AIGUË

La berylliose aiguë est attribuable à la toxicité plutôt qu'à des mécanismes immunitaires et l'atteinte pulmonaire se traduit par une pneumonie chimique. Cette intoxication aiguë peut être très grave et fatale dans 10 % des cas où peut évoluer vers une récupération progressive. Les cas de berylliose aiguë se caractérisent par des problèmes respiratoires rapidement évolutifs, avec des anomalies à la radiographie des poumons et une perturbation des échanges gazeux pulmonaires. À l'usine de Lorain, 150 employés avaient développé une berylliose aiguë soit 8,8 % des employés. Ces beryllioses aiguës étaient associées à des expositions de plus de 100 µg/m³ (Eisenbud, 1998).

La sévérité de la berylliose aiguë semble en relation directe avec l'importance des expositions. L'étude de Sterner et Eisenbud (1951) a montré que cette forme d'atteinte pulmonaire se manifeste chez presque tous les travailleurs exposés à plus de 1 000 µg/m³, mais jamais chez des travailleurs exposés

à moins de 100 µg/m³. Chez ceux exposés à moins de 1 000 µg/m³, cette atteinte peut être réversible. Le dernier cas de béryllose aiguë a été rapporté en 1967 (Fields, 2001).

6.5 CANCER

Au Québec, le Règlement sur la santé et la sécurité du travail (c. S-2.1, r.19.01) classe le béryllium comme un cancérigène soupçonné chez l'humain (classe C2).

Selon l'Environmental Protection Agency des États-Unis (US EPA, 1998) le béryllium est placé dans la classe B1; cancérigène probable. Cette classification est fondée sur l'existence de preuves limitées de cancérogénicité chez les humains exposés à des particules aéroportées de béryllium (cancer du poumon) et des évidences suffisantes chez l'animal (cancer du poumon chez les rats et les singes exposés au béryllium par inhalation, tumeurs du poumon chez les rats exposés au béryllium par instillation trachéale et ostéosarcomes chez les lapins, et possiblement les souris recevant des injections intraveineuses ou intramédullaires).

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 1993) a classé le béryllium comme cancérigène chez l'humain (Groupe 1). Cette évaluation s'appuie sur des preuves suffisantes tant d'après les études animales que les études épidémiologiques sur la cohorte du Registre des cas de béryllose des États-Unis (incluant les cas de béryllose aiguë et chronique).

Études animales :

Les études animales réalisées avec le béryllium chez plusieurs espèces et par différentes voies d'administration ont démontré les propriétés cancérigènes de cette substance. Dans la presque totalité des études par inhalation ou par instillation intratrachéale, le cancer est apparu au niveau du poumon (US EPA, 1987; Nickell-Brady *et al.*, 1994; Reeves, 1969; Reeves et Vorwald, 1967; Vorwald, 1968; Vorwald et Reeves, 1959; Wagner *et al.*, 1969). Les études par injection intraveineuse ou intramédullaire ont provoqué l'apparition d'ostéosarcomes (Barnes et Denz, 1950; US EPA, 1987). Par ailleurs, l'administration de béryllium par voie orale n'a pas entraîné de problèmes de toxicité ni d'excès de cancer (Morgareidge *et al.*, 1975; Schroeder et Mitchener, 1975). Aucun excès de cancer dans d'autres organes cibles n'a été mis en évidence.

Études épidémiologiques :

En 1980, Mancuso (1980) rapportait dans le cadre d'une étude de cohorte basée sur des données de sécurité sociale du Social Security Administration (SSA), du registre des travailleurs du béryllium et de certificats de décès que le suivi des travailleurs employés dans deux usines de production de béryllium ne permettait pas l'évaluation adéquate des propriétés cancérigènes du béryllium. Il reconnaissait la nécessité de prolonger la durée d'observation des sujets.

Wagoner *et al.* (1980) publiaient une étude chez 3 055 travailleurs d'une usine de Pennsylvanie ayant été exposés lors de l'extraction, la transformation et la production de béryllium entre 1942 et 1967. Ces travailleurs furent suivis jusqu'en 1975. Le nombre de cas de cancers observés fut de 47 pour 34,29 attendus. Pour le groupe de travailleurs présentant un temps de latence de 25 ans ou plus, le nombre de cas de cancers observés fut de 20 pour un nombre prévu de 10,79 ($p < 0,01$). Cependant,

cette étude pourrait surestimer le risque à cause de problèmes méthodologiques divers (choix du groupe de référence, exclusion de certains travailleurs et ajustement inadéquat pour le tabagisme).

Suite aux premiers cas de béryllose observés dans les années 40, le Registre des cas de béryllose fut établi au Massachusetts General Hospital et fut repris par NIOSH à la fin des années '70. Ce registre a permis de réaliser des études sur l'évolution clinique de la béryllose, incluant les problèmes de cancer. Infante *et al.* (1980) ont analysé les dossiers de tous les travailleurs inscrits entre le 1^{er} juillet 1952 et le 31 décembre 1975. Ils ont observé la présence de sept décès par cancer du poumon pour un nombre attendu de 2,81. Quand ils ont pris en considération l'existence d'une maladie respiratoire préalable au décès, le nombre observé fut de six par rapport à un nombre attendu de 1,91 ($p < 0,05$). Le risque de cancer semble donc plus élevé si l'on est en présence d'une maladie pulmonaire reliée au béryllium.

Saracci (1983) a publié une revue de littérature sur l'évidence épidémiologique de la relation entre l'exposition au béryllium et le cancer chez l'humain. Cette revue se fondait sur les trois études précitées. Il conclut que l'exposition au béryllium augmente le risque de développer un cancer du poumon, et ce, surtout lors d'expositions courtes mais à de fortes concentrations.

Steenland et Ward (1991) ont réalisé une étude de mortalité de la cohorte de 689 sujets inclus dans ce registre. Contrairement à l'étude de Infante, Wagoner *et al.* (1980) qui n'incluait que les sujets de sexe masculin, le nombre de femmes étant trop limité, celles-ci furent incluses dans la deuxième étude avec un ajout de 13 ans supplémentaires d'observation. En comparant ces 689 sujets avec la population générale des États-Unis, les auteurs ont observé un taux standardisé de décès (*Standardised Mortality Ratio* - SMR) par cancer du poumon de 2,00 (intervalle de confiance de 95 % - IC 95 % = 1,33-2,89) fondé sur 28 cas. L'ajustement pour le tabagisme n'a pas modifié les résultats. Le taux de décès pour toutes les causes était aussi significativement élevé (SMR = 2,19). Ceci s'explique par le taux élevé de décès relié aux pneumoconioses, particulièrement à la béryllose (SMR = 34,23; 158 décès). Les taux de cancer du poumon étaient plus élevés chez les travailleurs atteints d'une béryllose aiguë (SMR = 2,32) que chez ceux qui souffraient d'une béryllose chronique (SMR = 1,57).

Ward *et al.* (1992) ont réalisé une étude de mortalité chez les travailleurs de sept usines de transformation du béryllium. L'étude incluait tous les hommes ($n = 9\,225$) qui ont travaillé dans ces usines au moins deux jours entre le 1^{er} janvier 1940 et le 31 décembre 1969. Le suivi fut effectué jusqu'au 31 décembre 1988. Le taux standardisé de mortalité (SMR) pour le cancer du poumon fut de 1,26 (IC 95 % = 1,12-1,42). Des SMR significativement plus élevés furent observés dans les deux usines les plus vieilles à Lorain, Ohio (SMR=1,69; IC 95 % = 1,28-2,19), et à Reading en Pennsylvanie (SMR = 1,24; IC 95 % = 1,03-1,48). Les SMR pour les cancers n'étaient pas reliés à la durée de l'emploi, mais augmentaient en fonction de la durée de latence. Les taux de cancer étaient particulièrement élevés (SMR = 3,33; IC 95 % = 1,66-5,95) parmi les travailleurs de l'usine de Lorain qui présentaient une histoire de béryllose aiguë, associée à une très forte exposition. Des excès de cancer furent observés dans les usines qui opéraient dans les années 40, alors que les expositions au béryllium étaient excessivement élevées, ainsi que dans quatre ou cinq usines qui étaient en opération dans les années 50 chez les sujets qui avaient été embauchés durant cette décennie. Ni la consommation de cigarettes, ni le lieu de résidence n'expliquent cet excès de cancer, et les auteurs concluent que l'exposition au béryllium est l'explication la plus plausible de l'augmentation du risque de cancer du poumon.

MacMahon (1994) publie une revue de littérature, subventionnée par le Beryllium Industry Advisory Committee, concernant l'évidence épidémiologique de l'effet cancérigène du béryllium. Il fait une distinction nette entre les études réalisées avant 1987 et celles réalisées après cette date. Pour les études réalisées avant 1987, il considère qu'elles n'offrent que des preuves limitées d'une relation causale entre l'exposition au béryllium et le cancer du poumon. Il s'appuie entre autres sur la position du CIRC de 1980 qui place le béryllium dans la classe 2A (probablement cancérigène) sur la base des études animales et de données épidémiologiques limitées. Pour sa part, le US EPA (1987) considère les preuves épidémiologiques comme inadéquates. En ce qui concerne les études épidémiologiques réalisées après 1987, MacMahon considère qu'elles n'ajoutent que très peu de poids aux preuves antérieures. Même si ces études sont mieux construites, elles ne réussissent pas à prendre suffisamment en compte un facteur confondant comme la consommation de cigarettes.

Par ailleurs, dans une publication plus récente, Levy *et al.* (2002) ont effectué une nouvelle analyse de mortalité de la cohorte du Registre des cas de béryllose de NIOSH. Ils soulignent que deux variables auraient dû être ajustées de façon différente. Le lieu de résidence ainsi que la notion de fumeur ne sont pas ajustés correctement. Selon lui, les travailleurs demeuraient dans un milieu urbain, qui présente en général un taux de cancer plus élevé que le milieu rural, alors qu'on les a comparés avec les travailleurs d'un milieu rural. De même il conteste le facteur d'ajustement utilisé pour la cigarette. Les conclusions des auteurs sont à l'effet que les taux de mortalité par cancer du poumon causé par le béryllium sont beaucoup plus bas que ceux trouvés par NIOSH et ne sont pas significatifs. On mentionne dans l'article que ces travaux ont été subventionnés par Brush Wellman et NGK Metals.

Sanderson *et al.* (2001) ont réalisé une étude épidémiologique de type cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte dans l'une des sept usines de transformation du béryllium ayant fait l'objet d'une étude de mortalité réalisée par Ward *et al.* (1992). Pour le bénéfice de cette étude cas-témoins, le suivi fut prolongé jusqu'au 31 décembre 1992. L'objectif de cette étude fut d'approfondir le lien entre le niveau d'exposition au béryllium et le cancer du poumon, et aussi d'évaluer des facteurs confondants tels la consommation de cigarettes et l'exposition à d'autres substances. Ils ont estimé trois paramètres d'exposition : l'exposition cumulative, l'exposition moyenne, et l'exposition maximale. Le SMR fut de 1,22 (IC 95 % = 1,03-1,43). Il demeure à peu près le même que celui de l'étude de Ward *et al.* (SMR = 1,24; IC 95 % = 1,03-1,48). Les cas de cancer avaient une durée d'emploi et une exposition cumulative inférieures à celles des témoins, mais des expositions moyennes et maximales plus importantes. Cependant, lorsqu'ils tenaient compte d'un temps de latence de 10 et 20 ans (en excluant les 10 ou 20 dernières années avant le diagnostic), tous les paramètres d'exposition des cas de cancer étaient plus élevés que ceux des témoins. Les habitudes de tabagisme ne modifiaient pas les résultats. Ils concluent donc que l'exposition au béryllium augmente les risques de cancer du poumon.

6.6 FACTEURS DE RISQUE

Une multitude de facteurs potentiels peuvent influencer la probabilité que les travailleurs développent une maladie causée par une exposition au béryllium. Parmi ces facteurs, citons la dose d'exposition, la prédisposition génétique, les types de travail reliés à des procédés industriels différents, les formes de béryllium associées à des toxicités différentes, la grosseur des particules, et les voies d'exposition (Kolanz, 2001).

Il semble qu'une prédisposition génétique fasse en sorte que certaines personnes sont plus à risque. On a ainsi démontré que des patients atteints de béryllose chronique avaient de l'acide glutamique en position 69 sur les allèles HLA-DPβ1 (HLA-DPβ1-Glu⁶⁹) plutôt que de la lysine. Une étude récente (tableau 5) passe en revue différentes études publiées sur la fréquence de portage de l'acide glutamique en position 69 entre les cas et les témoins (McCanlies *et al.*, 2003).

Tableau 5 : Fréquence des allèles HLA-DPβ1 parmi les travailleurs avec ou sans béryllose chronique

Auteurs et années de publication	Nombre		Allèle	Fréquence (%)		Valeur p
	Cas	Témoins		Cas	Témoins	
Richeldi <i>et al.</i> 1993	33	44	HLA-DPβ1 ^{Asp55/Glu56}	79	41	0,005
			HLA-DPβ1 ^{Glu69}	97	27	0,0001
			HLA-DPβ1*0201	30	10	0,05
			HLA-DPβ1*0401	14	48	0,001
Richeldi <i>et al.</i> 1997	6	119	HLA-DPβ1 ^{Glu69}	83	30	0,01
Wang <i>et al.</i> 1999	20	75	HLA-DPβ1 ^{Glu69}	95	45	0,001
			HLA-DPβ1 ^{V8/H[Y]9/L11=}	79‡	30‡	0,003
			HLA-DPβ1 ^{D84/E85/A86/V87§}	84‡	35‡	0,004
Saltini <i>et al.</i> 2001	22	93	HLA-DPβ1 ^{Glu69}	72‡	40‡	0,02
Rossmann <i>et al.</i> 2002	25	82	HLA-DPβ1 ^{Glu69}	84	48	0,03

* HLA, human leucocyte antigen

= Ceci représente les résidus d'acides aminés (valine, histidine ou tyrosine, et leucocine en position 8, 9 et 11 du gène

‡ Fréquence de portage

§ Ceci représente les résidus d'acides aminés acide aspartique, glutamique, alanine et valine en position 84, 85, 86 et 87 du gène

Les auteurs soulignent certaines limites à ces caractérisations. En particulier, on mentionne qu'actuellement seuls les laboratoires de recherche sont autorisés à faire du dépistage génétique dans le domaine de la béryllose. Même s'il y a une différence significative entre les travailleurs exposés et ceux qui ne le sont pas, ils soulignent que la valeur prédictive est relativement basse. Ainsi, en prenant les chiffres de Wang *et al.* (1999), on obtiendrait une valeur prédictive de seulement 11,7 %. Sa faible spécificité fait que de nombreux travailleurs avec des résultats anormaux seraient exclus de leur emploi alors qu'ils ne courent même pas de risques accrus de béryllose chronique. Dans une étude, on souligne que si on avait utilisé le test avant l'embauche, on aurait évité cinq cas de béryllose chronique sur six, mais on aurait refusé du travail à 36 travailleurs avec des tests anormaux qui n'étaient pas à risque accru (Richeldi *et al.*, 1997). Ceci soulève des problèmes éthiques importants.

Les observations de Deubner *et al.* (2001) suggèrent que les travailleurs en contact avec le béryllium métallique, les alliages ou l'oxyde de béryllium constituent des groupes à risque, mais non ceux exposés aux minerais de béryllium (bertrandite et beryl). Plusieurs études ont également démontré que certains types d'emplois présentaient des taux de sensibilisation et de béryllose chronique plus élevés comparativement au reste de la population à l'étude (Kreiss *et al.*, 1993b; Kreiss *et al.*, 1996; Stange *et*

al., 2001). À titre d'exemple, mentionnons les machinistes et les employés occupant des fonctions de sciage du béryllium.

En ce qui concerne la grosseur des particules, des hypothèses suggèrent que la béryllose serait due aux poussières respirables, i.e. dont la dimension est inférieure à 10 µm, et que la sensibilisation serait due aux poussières sous-microniques (Kent *et al.*, 2001).

7 ÉPIDÉMIOLOGIE

7.1 PRÉVALENCE DE LA SENSIBILISATION ET DE LA BÉRYLLIOSE CHRONIQUE

7.1.1 Dans la population

Une communication récente nous signale qu'une compagnie qui fait des tests de dépistage chez tous ses nouveaux employés a remarqué un taux de positivité de la sensibilisation qui varie entre 1 et 2 % chez 300 nouveaux travailleurs qui n'auraient jamais été exposés au béryllium¹³. Bien que cette donnée soit présentée de manière officielle par la compagnie, aucune étude sur le sujet n'a jamais été publiée de sorte que l'on ne sait pas si les personnes qui ont eu un test anormal ont subi une investigation exhaustive concernant leur exposition potentielle au béryllium.

Un exposé donné lors d'une conférence sur le sujet nous permet d'avoir d'autres données. Cette étude non publiée (Silveira *et al.*, 2003) a été conduite chez des travailleurs qui avaient été engagés dans trois usines mais qui n'avaient pas encore été exposés au béryllium. Une personne était définie comme sensibilisée lorsqu'elle avait deux résultats anormaux ou plus au BeLPT. Ces résultats ont été combinés avec des études faites en Ohio et en Arizona et sur le total des 1 184 personnes non exposées, aucune n'a eu deux tests anormaux au BeLPT (tableau 6). Ceci démontre qu'il n'y a probablement pas beaucoup de faux anormaux lorsque l'on applique le test à la population générale et que la prévalence dans cette population pourrait être très faible. Nous ne savons cependant pas combien de personnes ont eu un test anormal accompagné d'un test normal.

Tableau 6 : Proportion de sensibilisés chez des travailleurs non exposés

Origine	Nombre	BeLPT anormal
Compagnie A	336*	0*
Compagnie B	170	0
Compagnie C	10	0
Ohio	606	0
Arizona	62	0
Total	1 184	0*

* Un individu présentant un BeLPT anormal a été retiré des résultats car un questionnaire approfondi a démontré que l'individu sensibilisé avait été exposé antérieurement au béryllium.

7.1.2 Dans le milieu de travail

Plusieurs études et systèmes de surveillance nous renseignent sur la prévalence de la maladie dans les industries qui utilisent du béryllium. Il est toutefois important de souligner que les devis sont souvent différents d'une étude à l'autre, ce qui peut rendre difficile la comparaison des résultats. Ainsi, les seuils d'anormalité du BeLPT, les critères de diagnostic de la sensibilisation ou de la beryllose chronique, de même que la définition d'un cas de sensibilisation peuvent différer. Par exemple, certains auteurs considèrent que deux BeLPT anormaux de deux laboratoires différents à partir d'un seul échantillon sanguin divisé sont nécessaires pour faire le diagnostic de la sensibilisation, alors que

¹³ La compagnie Brush Wellman inc. qui est le principal producteur de béryllium aux États-Unis donne ce renseignement dans un communiqué émis en mars 2002 : *Beryllium Health and Safety Update*.

pour d'autres deux BeLPT anormaux obtenus à deux moments donnés dans un seul laboratoire suffisent. De même, pour certains auteurs, les cas de sensibilisation désignent toutes les personnes ayant obtenu un résultat anormal au BeLPT, qu'elles aient été ou non diagnostiquées atteintes de beryllose chronique alors que, pour d'autres, les BeLPT anormaux sont classés en deux catégories mutuellement exclusives désignant soit des cas de sensibilisation soit des cas de beryllose chronique. Dans le but d'uniformiser la présentation des résultats dans les tableaux qui suivent, il a été convenu de séparer les cas de sensibilisation et de beryllose chronique : ainsi, un cas de beryllose chronique ne fera pas partie des statistiques des cas de sensibilisation.

Dans une étude visant à évaluer le BeLPT comme outil de dépistage, Kreiss *et al.* (1989) ont étudié 51 hommes exposés au béryllium, représentant 88 % de la population exposée (n = 58) et environ 1 % de la population totale des 5 000 travailleurs d'une usine utilisant du béryllium. Dans cette étude, les prévalences de la beryllose chronique (7,8 %) et de la sensibilisation (2,0 %) sont relativement élevées (tableau 7) mais le faible nombre de travailleurs dépistés amène une grande imprécision dans l'interprétation des résultats.

Tableau 7 : Résultats diagnostiques de l'étude de Kreiss *et al.* (1989)

	Nombre d'employés	%
Employés ayant passé le BeLPT	51	100
Résultats anormaux au BeLPT	5*	9,8
Employés ayant subi une biopsie	5	9,8
Béryllose chronique	4	7,8
Sensibilisation sans beryllose	1	2,0

* Un test anormal est revenu normal au deuxième test. L'article mentionne six sensibilisés.

Parmi les établissements ayant fait l'objet de dépistage systématique se trouve une usine de fabrication d'armes nucléaires, située à Rocky Flats, près de Denver (Colorado). Faisant partie d'un complexe du Département de l'énergie des États-Unis (US DOE), cet établissement a commencé à utiliser du béryllium entre 1951 et 1953 et a produit ses propres alliages de béryllium entre 1957 et 1979. Trois publications font état de résultats de dépistage : une étude transversale de Kreiss *et al.* (1993a), effectuée sur une partie des employés actifs, puis deux rapports de Stange (Stange *et al.*, 1996a; Stange *et al.*, 2001) sur les résultats du programme de surveillance médicale de la beryllose chez les travailleurs actifs et retraités.

L'étude de Kreiss *et al.* (1993a) visait à mettre au point un système de surveillance de la beryllose (vérifier si les travailleurs sensibilisés développaient la maladie, si une surveillance par radiographie pulmonaire permettait d'identifier de nouveaux cas, etc.). Les 5 288 travailleurs actifs de l'usine ont reçu un formulaire concernant l'exposition au béryllium et 3 305 employés l'ont retourné. Ces employés ont ensuite été classés à des fins de stratification de l'échantillon selon l'importance de leur exposition (pas d'exposition, exposition occasionnelle ou faible, exposition certaine – intermittente ou constante – et travailleurs du béryllium). Parmi ceux-ci, 1 247 employés ont été choisis de manière aléatoire mais stratifiée, en invitant tous les « travailleurs du béryllium » à participer et en échantillonnant 10 % sans exposition, 10 % avec exposition occasionnelle et 40 % avec exposition certaine. Sur ce nombre, 863 ont participé à l'étude et 32 autres employés se sont joints volontairement à ce groupe.

Parmi les 890 personnes qui ont passé le BeLPT, 18 ont eu des tests anormaux à plus d'une reprise, 16 ont fait l'objet d'une investigation clinique et 15 ont eu un diagnostic de béryllose chronique, 10 à la suite de la biopsie initiale et 3 autres après 21 mois en moyenne. Les auteurs ont ensuite identifié un cas supplémentaire, invité à l'examen clinique avec biopsie suite à une radiographie pulmonaire anormale, et ont ajouté un dernier cas basé sur l'examen clinique sans biopsie. Le pourcentage de béryllose chronique dépisté par BeLPT est très bas, soit 1,7 % et celui des travailleurs sensibilisés est de 0,3 % (tableau 8). Ces cas étaient distribués dans toutes les catégories d'exposition de l'échantillon stratifié, certains appartenant même à des groupes professionnels que l'on ne croyait pas à risque avant l'étude, tels que les secrétaires, les gardiens de sécurité et les inspecteurs. Cette étude montrait également une proportion significativement plus élevée de machinistes parmi les BeLPT anormaux que parmi les autres, avec 4,7 % des machinistes de l'échantillon présentant un résultat anormal. Certaines activités telles que le sciage ressortaient également comme étant plus à risque de présenter un BeLPT anormal.

Tableau 8 : Résultats diagnostiques de l'étude transversale de Kreiss *et al.* (1993a)

	Nombre d'employés	%
Employés ayant passé le BeLPT	890	100
Résultats anormaux au BeLPT	18	2,0
Employés ayant subi une biopsie	16	1,8
Béryllose chronique	13* + 2	1,7
Sensibilisation sans béryllose	3	0,3

*Il s'agit du nombre de cas bérylloses dépistés suite aux tests de BeLPT. Deux cas supplémentaires ont été ajoutés par les auteurs à partir d'autres tests ou critères

La dernière publication de Stange (Stange *et al.*, 2001) résume les résultats du programme de surveillance médicale de la béryllose chez les travailleurs actifs et retraités de Rocky Flats entre 1991 et 1997. Le programme de surveillance, instauré en 1991, permettait à tous les employés actifs ou retraités de s'identifier eux-mêmes comme étant potentiellement exposés au béryllium et de participer à l'évaluation. Un individu était considéré sensibilisé au béryllium lorsque deux BeLPT consécutifs étaient anormaux en provenance d'un ou de deux laboratoires, ou encore lorsque le BAL-BeLPT était anormal même avec un BeLPT normal. Selon les résultats obtenus lors de l'investigation initiale, un suivi était effectué auprès de certaines personnes après une période d'un an ou de trois ans. Pour chaque employé, l'emploi occupé et le lieu de travail étaient codés de façon à fournir des estimés relatifs de l'exposition au béryllium.

Au total, 6 614 personnes ont passé le test sur une population de 18 589 travailleurs et retraités vivants, avec un taux global de participation de 35,6 %; cependant, les auteurs ne détaillent l'analyse que pour les 5 173 personnes pour lesquelles une histoire professionnelle est disponible, c'est-à-dire 27,8 % de la population. Malgré cette faible participation, il n'y a pas eu de comparaison entre les participants et les non-participants. Il est donc difficile d'affirmer que l'on a un portrait représentatif de l'industrie avec cette participation volontaire.

Le tableau suivant présente la participation et le suivi de ces travailleurs, ainsi que leurs résultats de dépistage. Le pourcentage de béryllose chronique obtenu lors de l'investigation initiale est de 1,4 %, alors que celui de sensibilisation est de 1,9 %. En considérant l'ensemble des dépistages (initial et de suivi), le pourcentage de tests anormaux s'élève à 4,5 % et les prévalences respectives de béryllose chronique et de sensibilisation sans la maladie sont de 1,6 % et de 3,0 % (Stange *et al.*, 2001).

Tableau 9 : Résultats diagnostiques de l'étude de surveillance médicale de Stange *et al.* (2001)

	Initial				Initial et suivi	
	Nombre	Prévalence*	Nombre	Prévalence*	Nombre	Prévalence*
Employés actifs et retraités	(n = 18 589)		(n = 5 173)		(n = 18 589)	
Réponses	7 573					
Participants	6 614					
Participants avec histoire professionnelle	5 173		2 891		5 173	
Résultats anormaux au BeLPT	172	3,3 %	63	2,2 %	235	4,5 %
Béryllose chronique	74	1,4 %	7	0,2 %	81	1,6 %
Sensibilisation sans béryllose	98	1,9 %	56	1,9 %	154	3,0 %

*Les pourcentages sont calculés à partir du nombre de personnes pour lesquelles on disposait d'une histoire d'exposition au béryllium.

L'association des catégories d'emploi aux cas recensés montre que la proportion de BeLPT anormaux était plus élevée particulièrement parmi les machinistes (de 5,7 % à 11,9 % de BeLPT anormaux, ce qui comprend de 2,6 % à 8,5 % de béryllose chronique et de 2,7 % à 3,5 % de sensibilisés, selon le type de machiniste) et les experts en radiophysique médicale sanitaire (health physicists) (11,9 %, incluant 4,8 % de béryllose chronique et 7,1 % de sensibilisés). Cependant, le taux de BeLPT anormaux était également significativement élevé parmi quelques titres d'emploi considérés comme ayant des expositions potentielles minimales au béryllium, tels les employés de la construction, les techniciens en radiation et les concierges et personnels de garde (avec respectivement 2,6 %, 2,3 % et 3,0 % de béryllose chronique).

L'étude transversale de Kreiss *et al.* (1996) a été effectuée dans une usine de céramique en opération depuis 1980 et utilisant de la poudre d'oxyde de béryllium. Les 139 employés ont été invités à participer, mais 136 (97,8 %) ont complété l'investigation menée entre février 1992 et juin 1992.

Le BeLPT était défini anormal lorsqu'un prélèvement de sang séparé en deux échantillons envoyés dans deux laboratoires différents montrait deux indices de stimulation sur six plus élevés que la valeur seuil (1,9 dans un des laboratoires et de 3,0 dans l'autre). Les travailleurs avec un résultat anormal dans un ou deux laboratoires redonnaient à nouveau du sang qui était envoyé encore une fois dans deux laboratoires. La sensibilisation était définie comme un BeLPT anormal en deux occasions. La béryllose chronique était définie par la présence de granulome à la biopsie pulmonaire avec une sensibilisation dans le sang ou dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire.

Cinq employés ont eu des BeLPT anormaux selon ce critère et ils se sont aussi révélés atteints de béryllose chronique. Les auteurs ont ajouté deux autres cas qui avaient eu des tests anormaux dans un seul laboratoire, mais qui avaient eu un test anormal dans le deuxième laboratoire dans les deux années qui ont suivi. L'un d'entre eux a présenté des symptômes et une lymphocytose à 35 % au lavage bronchoalvéolaire lors du suivi deux ans plus tard, mais son BAL-BeLPT était normal et la biopsie pulmonaire ne présentait pas de granulome. Le deuxième travailleur a décliné le suivi clinique. Finalement, les auteurs ont inclus dans les calculs un troisième cas qui avait obtenu des résultats normaux lors de l'étude de 1992, mais qui a présenté la maladie lors d'une investigation ultérieure, soit 18 mois plus tard. Les résultats publiés indiquent un taux de sensibilisation de 5,9 % (8/136), mais ce pourcentage comprend six cas de béryllose chronique. Si on s'en tient aux définitions de départ

dans l'article et aux résultats obtenus durant la période d'étude, sept employés ont été identifiés sensibilisés et cinq d'entre eux ont eu un diagnostic de béryllose chronique.

Tableau 10 : Résultats diagnostiques de l'étude de Kreiss *et al.* (1996)

Employés	Nombre	%
Population étudiée	139	100
Employés ayant passé le BeLPT	136	97,8
Résultats anormaux au BeLPT	8	5,9
Béryllose chronique	6	4,4
Sensibilisation sans béryllose	2	1,5

Les caractéristiques sociodémographiques des cas étaient similaires à celles des autres personnes du groupe à l'étude en termes d'âge, de sexe, d'origine ethnique, d'ancienneté dans l'usine et de tabagisme (fumeur/non fumeur) mais montraient une consommation de cigarette significativement plus faible (exprimée en nombre de paquets-années).

De nombreuses données d'exposition ($n = 9\,872$) ont été recueillies dans l'usine depuis 1981 (mesures dans l'air ambiant de 30 minutes, mesures dans l'air ambiant durant tout le quart de travail, mesures en poste fixe dans la zone respiratoire par procédé et mesures respiratoires par échantillon personnel). Plusieurs indicateurs d'exposition différents ont été calculés : exposition quotidienne moyenne pondérée, exposition cumulative et exposition moyenne.

Les auteurs de cette étude ont mis en relation les données d'exposition disponibles et le risque associé à différents procédés. Les huit cas et les autres participants ont été classés selon le ou les procédés effectués dans le cadre de leur travail, parmi huit possibilités (usinage, formage, contrôle de la qualité, cuisson, rodage (*lapping*), entretien, administration et préparation du matériel). Les machinistes, faisant surtout de l'usinage, étaient surreprésentés parmi les cas comparativement au reste de la population à l'étude. Parmi les 49 travailleurs qui ont déclaré occuper la fonction de machiniste même partiellement au cours de leur travail, sept (14,3 %) avaient obtenu un BeLPT anormal. Les auteurs ont refait les calculs en conservant uniquement les six cas de béryllose et ont obtenu un résultat inférieur mais toujours significatif de 10,6 %. Les 15 personnes travaillant au rodage (*lapping*) présentaient aussi une fréquence élevée de sensibilisation au béryllium (20,0 %), mais les trois cas avaient tous été machinistes. Le procédé d'usinage était associé à des concentrations de béryllium significativement supérieures dans la zone respirable (médiane de $0,6\ \mu\text{g}/\text{m}^3$) comparativement aux autres procédés (médiane de $0,3\ \mu\text{g}/\text{m}^3$) et à une fréquence plus élevée d'excursion au-delà du niveau de $2\ \mu\text{g}/\text{m}^3$. Les machinistes présentaient aussi des valeurs médianes d'exposition quotidienne pondérée significativement plus élevées que celles des autres travailleurs, à l'exception des personnes travaillant au rodage (*lapping*). Il faut noter toutefois que d'autres facteurs tels que la grosseur des particules, leurs propriétés morphologiques, et la présence possible d'adjuvants dans les procédés ont pu contribuer à accroître ce risque. Ainsi, les machinistes peuvent avoir été plus à risque que d'autres groupes notamment dû au fait que les particules engendrées par les procédés d'usinage sont de dimension respirable ($< 10\ \mu\text{m}$) contrairement aux autres secteurs d'activités (US EPA, 1998). Le manque de rigueur dans le respect du devis de l'étude nous autorise à soupeser avec circonspection les données présentées. Le taux de 14,3 % trouvé chez les machinistes doit donc être regardé avec les réserves appropriées.

L'étude de Henneberger *et al.* (2001) visait à déterminer si la prévalence de la sensibilisation et de la beryllose chronique avait décliné depuis le dépistage réalisé en 1992 par Kreiss *et al.* (1996) dans la même usine de céramique. Ainsi, 167 employés actifs le 15 janvier 1998 et n'ayant pas eu de diagnostic de beryllose antérieurement ont été invités à participer à l'étude. Cent cinquante et un (90 %) d'entre eux ont complété la démarche. L'investigation a eu lieu tout au cours de l'année 1998. Cependant, les résultats sur la sensibilisation au béryllium et sur la beryllose chronique proviennent d'investigations effectuées après le dépistage de 1992 et jusqu'à la moitié de l'année 2000.

La même définition de BeLPT anormal que celle de Kreiss *et al.* (1996) a été utilisée, sauf que l'un des deux laboratoires a été changé. Deux indices de stimulation devaient être ≥ 3 dans les deux laboratoires. La beryllose chronique a été définie par un BAL-BeLPT anormal ou limite ou la présence d'un granulome à la biopsie ce qui diffère de la définition retenue dans la première étude (Kreiss *et al.*, 1996). Au moment de la deuxième étude, 18 903 mesures environnementales avaient été prises. Les participants ont été répartis selon leur date d'embauche en deux catégories : les employés engagés avant le dépistage de 1992, ou travailleurs à long terme ($n = 77$), avec une médiane de 14,1 années d'ancienneté et les employés engagés après cette période, ou travailleurs à court terme ($n = 74$), avec une médiane de 1,0 année.

Les auteurs rapportent quinze travailleurs avec des BeLPT anormaux (9,9 %). Parmi eux, huit (5,3 %) avaient une beryllose chronique. Douze des 15 travailleurs ont eu des BeLPT anormaux pour la première fois en 1998 et six de ces 12 travailleurs ont eu un diagnostic de beryllose chronique en 1998 et non pas avant cette date. Les 15 personnes avec un test anormal ont été réparties dans les deux catégories définies précédemment avec des prévalences de 10,4 % (8/77) pour les travailleurs à long terme et de 9,5 % (7/74) pour les travailleurs à court terme. Parmi les huit travailleurs atteints de beryllose chronique, sept étaient des travailleurs de long terme (7/77 = 9,1 %) alors qu'un seul faisait partie de l'autre catégorie (1/74 = 1,4 %). Selon les auteurs, cette répartition suggère que la sensibilisation peut survenir après une courte période d'exposition alors que la maladie se déclare normalement à la suite d'une plus longue période de latence et/ou d'exposition.

Tableau 11 : Résultats diagnostiques de l'étude de Henneberger *et al.* (2001)

Employés	Nombre	%
Population étudiée	167	100
Employés ayant passé le BeLPT	151	90,4
Résultats anormaux au BeLPT	15	9,9
Béryllose chronique	8	5,3
Sensibilisation sans beryllose	7	4,6

Les auteurs ont ensuite comparé les deux groupes de travailleurs (long et court terme) avec ou sans sensibilisation au béryllium en fonction des différents indicateurs d'exposition. Cette fois-ci, le rodage (*lapping*) présentait la plus forte proportion de sensibilisés, quel que soit le groupe de travailleurs considérés (21 % et 25 %). L'usinage venait en deuxième lieu pour le long terme (18 %), mais en avant-dernière position pour le court terme (6 %).

Kreiss *et al.* (1997) ont invité tous les employés ($n = 655$) d'une usine de production de béryllium métallique, d'oxyde de béryllium et d'alliages à participer au dépistage de la beryllose chronique. Le devis de l'étude précisait que chaque participant devait passer un questionnaire à l'intérieur d'une période de 13 mois et était libre de fournir du sang, qui était prélevé chaque semaine pendant une

période de 15 mois, puis était divisé et acheminé dans deux laboratoires. Environ 16 mois après la fin de cette période d'étude, de nouveaux tests étaient effectués sur les personnes ayant eu des résultats positifs ou indéterminés lors de l'investigation initiale.

Des 655 employés invités, 646 ont complété le questionnaire. Parmi les 627 travailleurs qui ont accepté de passer le BeLPT, 59 ont obtenu au moins un résultat de BeLPT anormal. Quarante-sept personnes ont poursuivi l'évaluation clinique et 24 ont été déclarées atteintes de béryllose chronique. À ces 24 cas ont été additionnés cinq cas diagnostiqués préalablement à l'étude, ce qui donne une prévalence de 4,6 % (29/632) pour la béryllose chronique (tableau 12).

Tableau 12 : Résultats diagnostiques de l'étude de Kreiss *et al.* (1997)

Employés	Nombre	%
Population étudiée	646	100
Employés ayant passé le BeLPT	627	97,1
Résultats anormaux au BeLPT	59*	9,4
Employés ayant subi une investigation clinique	47	7,5
Béryllose chronique	29**	4,6
Sensibilisation sans béryllose	19***	3,0

* Sur les 59 personnes, 9 avaient obtenu un résultat initialement anormal suivi d'un résultat normal.

** Incluant cinq cas de béryllose chronique diagnostiqués antérieurement et dont la prévalence est calculée comme 29/632 travailleurs.

*** Six des 9 travailleurs ayant obtenu un résultat initialement anormal suivi d'un résultat normal ont été re-testés et 4 tests se sont révélés anormaux.

Neuf personnes avaient obtenu un test initial anormal mais normal lors des tests subséquents et n'avaient donc pas subi l'évaluation clinique (tableau 13). Parmi ces personnes, quatre ont été ajoutées aux cas de sensibilisation car les tests effectués 16 mois plus tard se sont révélés anormaux. La prévalence des tests anormaux est donc de 9,4 % (59/627) et celle de la sensibilisation est de 3,0 % (19/627).

La médiane des concentrations moyennes d'exposition au béryllium pour l'ensemble des travailleurs était de 1,0 µg/m³ et celle des cinq cas de béryllose chronique à l'emploi depuis 1984 était de 1,3 µg/m³. Les résultats montrent également que les employés ayant travaillé dans la fabrication de céramiques affichaient la prévalence de béryllose chronique la plus élevée (9,0 %).

Les auteurs soulignent à juste titre que les classements inadéquats donnent beaucoup de limites à leur étude, que leur définition de la sensibilisation aux fins épidémiologiques est sans doute trop restrictive pour trouver tous les cas et qu'il est possible d'avoir échappé des cas parmi les gens n'ayant pas subi d'examen clinique.

Tableau 13 : Résultats de l'évaluation clinique pour les employés ayant des BeLPT anormaux dans l'étude de Kreiss *et al.* (1997)

Résultats du BeLPT	Nombre	Évaluation clinique	Nombre de béryllose chronique	Prévalence de béryllose chronique	Nombre de sensibilisés	Prévalence de sensibilisés
Anormaux confirmés dans 2 labos	15	14	9	1,4 %	6	1,0 %
Anormaux confirmés dans un labo.	16	16	10	1,6 %	6	1,0 %
Anormaux initialement + retest indéterminé	19	17	5	0,8 %	3	0,5 %
Anormaux initialement + 1 retest normal	9	0	--	--	4	0,6 %
Total	59	47	24	3,8 %	19	3,0 %

Bien que certains auteurs rapportent des taux de prévalence de sensibilisation¹⁴ variant entre 2 et 16 % (Kreiss *et al.*, 1993a), il s'agit d'une maladie peu fréquente dont les taux ne dépassent généralement pas 2 % dans les usines à l'exception de certains emplois beaucoup plus à risque tels que celui de machiniste. Newman, Kreiss *et al.* (1989) évaluaient la prévalence de la béryllose chronique dans l'industrie du béryllium entre 1 et 3 % en 1989. Il faut noter également que les travailleurs impliqués dans les études montrant des taux élevés sont très peu nombreux, ce qui réduit la robustesse de l'étude. On suppose qu'il n'y aurait pas plus d'une trentaine de cas de béryllose chronique symptomatiques par année aux États-Unis (Eisenbud, 1998).

Les données tirées des différentes études résumées précédemment suggèrent que la prévalence de la béryllose chronique se situe entre 1,6 % et 7,8 % et que la prévalence de la sensibilisation est entre 0,3 % et 4,6 % (tableau 14). De façon générale, les études montrent que les cas de sensibilisation et de béryllose chronique peuvent être distribués dans une grande variété de catégories d'emploi et de lieux de travail mais certaines fonctions dans l'entreprise telles que celle de machiniste seraient plus à risque que d'autres. Bien qu'une multitude de facteurs puissent entrer en jeu, certaines études tendent à démontrer que le niveau de risque associé à ces fonctions serait en relation avec l'ampleur de l'exposition. Toutefois, dans la plupart de ces études, l'échantillon n'a pas été choisi de manière aléatoire et n'est donc pas représentatif de l'ensemble des caractéristiques de la population étudiée. Notons également que les différentes études ont été réalisées principalement dans deux usines, une usine d'armement nucléaire (Rocky Flats, Colorado) et une usine de céramiques, ce qui ne procure pas nécessairement une bonne représentativité de la situation de la vaste gamme d'industries utilisant du béryllium.

En faisant la moyenne des résultats de ces études, on obtient un taux de béryllose chronique de 2,0 % et un taux de sensibilisation de 2,6 %.

¹⁴ Certains auteurs rapportent des taux de prévalence qui incluent les sensibilisés et les malades.

Tableau 14 : Sommaire des données de prévalence de la beryllose chronique et de la sensibilisation selon les études.

Auteurs	Type d'usine	Sujets ayant passé BeLPT n =	Résultats anormaux au BeLPT n =	Béryllose chronique n =	Sensibilisation sans beryllose n =	Résultats anormaux au BeLPT	Béryllose chronique	Sensibilisation sans beryllose
Kreiss <i>et al.</i> 1989	Usinage d'alliages	51	5	4	1	9,8 %	7,8 %	2,0 %
Kreiss <i>et al.</i> 1993a	Armes nucléaires	890	18	15	3	2,0 %	1,7 %	0,3 %
Kreiss <i>et al.</i> 1996	Céramiques	136	8	6	2	5,9 %	4,4 %	1,5 %
Kreiss <i>et al.</i> 1997	Alliages de Be	627	59	29	19	9,4 %	4,6 %	3,0 %
Henneberger <i>et al.</i> 2001	Céramiques	151	15	8	7	9,9 %	5,3 %	4,6 %
Stange <i>et al.</i> 2001	Armes nucléaires	5 173	235	81	154	4,5 %	1,6 %	3,0 %
Total		7 028	340	143	186	4,8 %	2,0 %	2,6 %

Voir les tableaux précédents pour prendre connaissance des résultats détaillés et des notes explicatives.

7.2 MORTALITÉ ET MORBIDITÉ

Hardy et Tabershaw (1946) ont publié une étude traitant d'une série de cas de travailleurs exposés à la poudre de fluorescents et ayant présenté des atteintes pulmonaires importantes. Même s'il s'agissait selon toute vraisemblance de beryllose chronique, un diagnostic de pneumonie chimique retardée avait été posé en référence aux cas de beryllose aiguë décrits à cette époque. Certains travailleurs ont été atteints de la maladie alors qu'ils étaient encore exposés tandis que d'autres ont présenté des symptômes jusqu'à trois ans après avoir quitté le travail. La période d'exposition variait entre 5 mois et 5 ans avec une moyenne de 17 mois. Sur les 17 personnes malades dont la moyenne d'âge était de 25 ans, six sont décédées de la maladie. Bien qu'à cette époque, une relation causale entre l'exposition au béryllium et cette forme de pneumonie ne pouvait être établie, les descriptions histologiques correspondent en tous points à celles constatées dans les biopsies des travailleurs qui avaient un diagnostic de beryllose chronique. La maladie avait un fort taux de mortalité (35 %) dans cette étude et la maladie atteignait des gens très jeunes : moyenne d'âge de 25 ans (Hardy et Tabershaw, 1946).

Pour mieux suivre l'évolution de la beryllose et mieux en connaître l'épidémiologie, on a créé aux États-Unis en 1952 le Registre des cas de beryllose. D'abord maintenu à jour par les autorités du Massachusetts General Hospital, ce registre est depuis 1978 sous la responsabilité du NIOSH. En 1983, il contenait 622 cas, dont 557 travailleurs et 65 personnes non exposées professionnellement (Eisenbud et Lisson, 1983). Selon les données de ce registre, les taux de mortalité varient de 5 % à 38 % en fonction du type d'exposition. En 1958, on sait qu'il était de 18 % chez les travailleurs des mines, de 28 % chez ceux qui travaillaient dans les usines de fluorescents et de 38 % chez ceux qui travaillaient dans les usines d'alliages (Newman *et al.*, 1996). En 1993, on notait que depuis le début du Registre des cas de beryllose du Royaume-Uni¹⁵, 36 % des cas qui y étaient enregistrés étaient décédés suite à des problèmes respiratoires en lien avec une beryllose chronique (Williams, 1996).

¹⁵ United Kingdom Beryllium Case Registry.

L'expérience du Département de l'Énergie des États-Unis (US DOE) nous a permis de constater que parmi les 79 cas de béryllose chronique diagnostiqués lors de dépistage dans leur usine de Rocky Flats au Colorado, la sévérité de la maladie était très variable. Trente-neuf individus ont dû recevoir des traitements avec des bronchodilatateurs, des stéroïdes et quelquefois de l'oxygène. Deux sont décédés de la maladie, pour donner un taux de mortalité de 2,5 % (2/79) (US DOE, 1999).

Par ailleurs, certains cas plus spectaculaires récents peuvent attirer notre attention. Ainsi, cette technicienne dentaire de 27 ans, exposée de manière chronique depuis trois ans, qui s'est présentée à l'urgence avec de la dyspnée, des vomissements, de la diarrhée et une perte de poids de 12 kilos. Les radiographies pulmonaires étant normales, elle fut traitée avec un antidépresseur. Six mois plus tard, on diagnostiqua une sarcoïdose avant de finalement démontrer qu'il s'agissait d'une béryllose. Ce genre d'événement nous rappelle que la béryllose peut ne pas être soupçonnée lors du diagnostic initial (Fireman *et al.*, 2001). Mentionnons ici que l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) aux États-Unis a récemment publié un bulletin d'information mettant en garde les employeurs et les employés des laboratoires dentaires contre le risque de développer une béryllose chronique parmi les techniciens de laboratoire travaillant avec des alliages dentaires contenant du béryllium (US OSHA, 2002a).

La béryllose chronique n'est donc pas une maladie bénigne. Les taux de mortalité enregistrés varient de 2,5 % à 38 % selon les études. Les taux les plus élevés sont associés aux expositions très élevées survenues avant que la norme de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ne soit en vigueur. Cette maladie peut sévir même chez des personnes jeunes et le diagnostic peut ne pas être soupçonné d'emblée.

8 CARACTÉRISTIQUES DU BELPT

La validité des tests de dépistage est mesurée par plusieurs paramètres qui renseignent sur la capacité de bien classer les sujets parmi les malades et les non-malades. La validité intrinsèque est déterminée par la sensibilité du test qui se définit comme étant la capacité du test de donner un résultat anormal quand la maladie est présente et par sa spécificité qui désigne la capacité du test de donner un résultat normal quand la maladie est absente. La *sensibilité* est estimée par la proportion de résultats anormaux du test dans un groupe d'individus reconnus comme ayant la maladie, alors que la *spécificité* est estimée par la proportion de résultats normaux du test dans un groupe d'individus reconnus comme n'ayant pas la maladie. La validité intrinsèque n'assure pas nécessairement au test une bonne validité prédictive. La valeur prédictive positive est estimée par la proportion de malades chez les anormaux au test et est fonction non seulement de la sensibilité et de la spécificité mais aussi de la prévalence relative de la maladie (Bernard et Lapointe, 1987).

L'identification de ce que le BeLPT dépiste est fondamental pour calculer ses performances. L'outil a été développé au début pour minimiser les investigations invasives que sont le lavage bronchoalvéolaire et les biopsies pulmonaires. Par la suite on a déduit que le BeLPT pouvait aussi dépister la sensibilisation. Toutefois, la majorité des valeurs de sensibilité et de spécificité présentées dans la littérature sont en rapport avec le dépistage de la beryllose chronique.

8.1 SENSIBILITÉ, SPÉCIFICITÉ ET VALEUR PRÉDICTIVE DU BELPT

Les valeurs citées le plus souvent pour décrire la validité du test sont tirées d'une étude de Kreiss (Kreiss *et al.*, 1993b). Lors de cette étude, les auteurs avaient identifié, à partir d'un groupe de 505 travailleurs d'une manufacture de céramiques, neuf (1,7 %) nouveaux cas de beryllose chronique confirmés par biopsie. Le BeLPT était comparé avec plusieurs autres tests tels que l'examen physique, certains tests physiologiques et la radiographie pulmonaire. Le BeLPT les surpassait tous avec une sensibilité et une valeur prédictive positive que les auteurs estimaient respectivement à 87,5 % et à 100 % pour la beryllose chronique.

Dans ce dépistage, il n'y avait aucun travailleur sensibilisé qui ne soit pas porteur d'une beryllose chronique, ce qui explique le chiffre de 100 % comme valeur prédictive (proportion de malades parmi les anormaux au test). Comme la plupart des autres études identifient un certain nombre de travailleurs sensibilisés non malades, cette valeur prédictive ne peut être extrapolée comme valeur de référence. La raison invoquée pour expliquer qu'il n'y avait pas de travailleurs sensibilisés est que ceux-ci avaient été exposés depuis longtemps et qu'ils étaient probablement tous passés du stade de la sensibilisation au stade de beryllose chronique. Il faut souligner qu'aucun des travailleurs ayant obtenu un BeLPT normal n'a subi de lavage bronchoalvéolaire et une biopsie pulmonaire, ce qui fait qu'il y avait peut-être des travailleurs avec des tests sanguins normaux qui étaient en phase asymptomatique de beryllose chronique. Ainsi, lorsque les individus avec des tests normaux ne subissent pas ces deux tests, il est impossible de connaître la valeur de la spécificité d'un test (Maier, 2001).

Les valeurs calculées dans les études de Mroz et de Stokes (Mroz *et al.*, 1991; Stokes et Rossman, 1991) varient de 38 à 100 % pour la sensibilité du test. Selon Bobka *et al.* (1997), de 6 à 30 % des patients avec des biopsies prouvées de beryllose chronique peuvent avoir des BeLPT normaux ce qui

équivalait à une sensibilité de l'ordre de 70 % à 94 %. Dans l'étude de Frome *et al.* (2003), un groupe de 1 080 travailleurs ont été testés et la plupart de ceux-ci ont été retestés au cours des 5 années qui ont suivi. Ces données ont servi à calculer les valeurs de sensibilité et de spécificité de 86 % et de 97 % respectivement. Il faut noter toutefois qu'il s'agit ici de la comparaison du même test à deux temps différents et, dans ce sens, l'estimation d'une mesure de concordance aurait été plus adéquate.

Le Département de l'énergie des Etats-Unis (US DOE) dans son document publié en avril 2001 concernant les spécifications techniques du test fait état d'une valeur prédictive positive pour le diagnostic de la béryllose chronique variant entre 44 et 50 %. Il souligne que la sensibilité et la spécificité sont mal connues (Miller, 2001).

Par ailleurs, dans l'étude de Rossman (1988), le BeLPT a identifié seulement six des 14 patients avec un diagnostic de béryllose chronique. Ces cas de béryllose chronique présentaient une biopsie positive ainsi qu'un BAL-BeLPT anormal. Dans cette étude le BeLPT était normal chez huit des 14 personnes atteintes de béryllose chronique.

Une étude récente faite au US DOE a démontré que l'on avait manqué le diagnostic de deux cas de béryllose chronique parce que le BeLPT avait été normal à deux reprises. Les cas ont été identifiés suite à une radiographie pulmonaire. On suggère donc maintenant de procéder avec une radiographie pulmonaire lue par un lecteur B en plus des deux tests BeLPT consécutifs (Stange *et al.*, 2001).

Les résultats concernant la sensibilité du BeLPT sont donc très variables (de 38 % à 100 %) et aucune donnée ne permet de déterminer quelle est sa spécificité. Sa valeur prédictive positive semble peu élevée et pourrait être estimée à environ 50 %. Ceci n'est pas surprenant compte tenu de la faible prévalence de la maladie chez les travailleurs exposés.

8.2 INFLUENCE DE LA FAIBLE PRÉVALENCE SUR LA VALEUR PRÉDICTIVE DU BELPT

Au chapitre précédent, il a été noté que la prévalence de la maladie n'est pas très élevée : moyenne de 2,0 % sur les résultats des 6 études présentées au tableau 14. On a même vu que le taux était de 1,6 % chez les quelque 5 000 travailleurs dépistés dans une entreprise du US DOE (Stange *et al.*, 2001). De façon générale, la valeur prédictive positive est directement influencée par la prévalence relative et varie dans le même sens que cette dernière. Plus la maladie dépistée est rare, moins la valeur prédictive du test sera élevée. Prenons deux exemples qui démontrent cette assertion. Nous avons attribué arbitrairement de bonnes valeurs de sensibilité (90 %) et de spécificité (99 %) dans nos exemples.

Nous avons d'abord supposé que la prévalence de la maladie était de 10 %, ce qui est légèrement supérieur à la valeur maximale (7,8 %) observée dans les études consultées (tableau 14). Ainsi, parmi 10 000 sujets, 1 000 seraient atteints de la maladie (M+) et 9 000 seraient sains (M-). Des 1 000 personnes qui seraient malades, la sensibilité de 90 % indique que 900 seraient effectivement testées positives. Quant à la spécificité, une valeur de 99 % donne 8 900 personnes non malades qui obtiendraient un résultat normal au test (tableau 15).

Tableau 15 : Illustration des performances d'un test selon une sensibilité de 90 % et une prévalence de 10 %

	M+	M-		Sensibilité	90 %
T+	900	100	1 000	Spécificité	99 %
T-	100	8 900	9 000	Valeur prédictive +	90 %
	1 000	9 000	10 000	Valeur prédictive -	98,89 %
				Prévalence	10 %

M+ : malades; M- : non-malades; T+ : test anormal; T- : test normal.

Nous constatons qu'avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 99 %, nous obtiendrions une valeur prédictive positive de 90 % (900 malades / 1 000 testés anormaux), ce qui est excellent. Le test n'aurait tout de même pas réussi à identifier 100 malades et 100 autres individus auraient été identifiés comme malades alors qu'ils ne l'étaient pas. Même avec un excellent test, plusieurs individus seraient mal classés. Le BeLPT n'a sûrement pas une sensibilité et une spécificité de cet ordre pour le dépistage de la béryllose chronique selon les résultats publiés. Il se peut qu'en 2003, le test soit beaucoup plus performant, mais nous n'avons pas d'études pour en faire la démonstration.

Reprenons le même exemple avec une prévalence de 1 %, ce qui s'approche des valeurs minimales constatées dans la littérature et pourrait être beaucoup plus près de la situation réelle dans l'industrie du béryllium (Newman *et al.*, 1989) (tableau 16). Avec une telle prévalence, 100 personnes sur 10 000 seraient atteintes de béryllose chronique. Une sensibilité de 90 % indique que 90 de ces 100 personnes seraient détectées grâce au test alors que, avec une spécificité de 99 %, 9 800 personnes sur les 9 900 personnes n'ayant pas la maladie seraient bien classées.

Tableau 16 : Illustration des performances d'un test selon une sensibilité de 90 % et une prévalence de 1 %

	M+	M-		Sensibilité	90 %
T+	90	100	190	Spécificité	99 %
T-	10	9 800	9 810	Valeur prédictive +	47 %
	100	9 900	10 000	Valeur prédictive -	99,9 %
				Prévalence	1 %

M+ : malades; M- : non-malades; T+ : test anormal; T- : test normal.

Nous remarquons dans ce deuxième exemple que l'utilisation du test aurait produit plus de faux que de vrais anormaux (100 comparativement à 90). Sur 190 résultats anormaux, 100 seraient des faux. Bien que la sensibilité et la spécificité n'aient pas été modifiées, la valeur prédictive serait descendue à 47 % (90/190). Ainsi, au moins un individu sur deux aurait obtenu un résultat faussement anormal.

Dans ces deux exemples, les calculs théoriques ont été effectués avec des valeurs de sensibilité et de spécificité relativement élevées pour démontrer que, même avec ces valeurs, on se retrouve avec des valeurs prédictives positives de moins de 50 % lorsque la prévalence est de l'ordre de 1 %. Si nous avions utilisé une spécificité de 90 %, nous aurions eu une valeur prédictive de seulement 8 %. Ceci illustre le danger du dépistage dans des populations avec des prévalences faibles de la maladie. En effet, les conséquences pour les personnes obtenant des résultats faussement anormaux peuvent être

importantes : inquiétude, décision à prendre concernant l'administration de tests plus invasifs, évaluation périodique, changement d'emploi ou perte d'emploi. Dans ce contexte, l'augmentation du nombre de résultats faussement anormaux n'est pas une donnée négligeable. Il est donc important de tenir compte de ces différents paramètres avant d'implanter un programme de dépistage.

8.3 VARIABILITÉS INTRALABORATOIRE ET INTERLABORATOIRES

Stange *et al.* (1996a) ont colligé des données concernant les résultats de BeLPT anormaux obtenus d'un premier test et testés une seconde fois dans un deuxième laboratoire pour déterminer le taux de concordance des résultats (tableau 17). Ces auteurs ont constaté une concordance des résultats variant de seulement 21 à 38 % chez les anormaux.

Tableau 17 : Contrôle de qualité sur les résultats des BeLPT

Laboratoires	Résultats	Concordants	Testés	% concordance
A et B	BeLPT anormaux	29	88	33
	Tous (nég. et pos.)	1 076	1 125	96
B et C	BeLPT anormaux	11	29	38
	Tous	268	299	90
A et C	BeLPT anormaux	11	53	21
	Tous	212	250	85

Source: Stange *et al.* 1996a.

Les auteurs ont aussi indiqué qu'un taux de changement de statut d'anormal vers normal de 88,5 % était obtenu lorsque les valeurs de l'indice de stimulation du BeLPT initial étaient inférieures à 3,0. Les taux de changement diminuaient en fonction de l'augmentation des valeurs de l'indice jusqu'à ce qu'aucun changement ne soit détecté pour des valeurs supérieures à 50,0. Ces données montrent bien que le fait de retenir une valeur de seuil de positivité plutôt qu'une autre peut entraîner des variations dans les résultats du BeLPT et conséquemment dans les résultats de prévalence (tableau 18).

Tableau 18 : Constance des BeLPT anormaux retestés

Étendue des valeurs des BeLPT anormaux	Nombre d'anormaux sur le premier test (n = 222)	Nombre de normaux sur le deuxième test (n = 141)	% de changement de statut d'anormal vers normal
1,6-2,9	61	54	88,5
3,0-4,9	62	52	83,9
5,0-9,9	40	21	52,5
10,0-19,9	26	9	34,6
20,0-49,9	17	5	29,4
≥ 50,0	16	0	0

Source: Stange *et al.* 1996a.

Bien qu'il puisse être attribuable à certains facteurs tels que des différences dans les procédures techniques utilisées, dans l'instrumentation et dans l'habileté des techniciens de laboratoire, ce manque de concordance est assez troublant car il est un indicateur de la faible reproductibilité des résultats. Cette variabilité peut avoir comme conséquence d'étiqueter beaucoup de travailleurs comme des gens sensibilisés alors qu'ils ne le sont probablement pas. Quoi qu'il en soit, ces résultats dictent la

nécessité d'obtenir deux tests anormaux, consécutifs ou concurrents, pour poser un diagnostic de sensibilisation.

Dans une autre publication (Kreiss *et al.*, 1997), les auteurs mentionnent que leur étude a plusieurs limites puisque les laboratoires produisaient des résultats régulièrement inconsistants intra et inter laboratoire. Leur définition d'une sensibilisation était la suivante : un BeLPT anormal confirmé. Ils ont déterminé quatre catégories de résultats de dépistage : confirmé anormal dans deux laboratoires, confirmé anormal dans un laboratoire, anormal et résultat suivant indéterminé, anormal et résultat suivant normal (tableau 13).

Tous les travailleurs qui n'avaient qu'un BeLPT anormal ont subi une nouvelle série de tests. Parmi ceux-ci on a trouvé 15 cas supplémentaires de béryllose chronique (Kreiss *et al.*, 1997). Il est donc évident que 15 cas de béryllose chronique n'auraient pu être identifiés s'ils avaient été stricts dans leur définition et n'avaient pas poursuivi l'investigation de travailleurs qui ne semblaient pas être sensibilisés.

Une étude prospective faite au Japon (Yoshida *et al.*, 1997) révèle que chez 12 travailleurs sur 83 qui ont eu un BeLPT anormal, neuf travailleurs ont eu un test anormal une seule fois durant les quatre ans de surveillance. Trois autres travailleurs ont eu un test anormal deux ou trois fois sur quatre. L'auteur se questionne sur la signification de ces résultats.

Deubner *et al.* (2001) ont comparé les résultats de 3 081 échantillons provenant de trois laboratoires et ont constaté que la corrélation entre les laboratoires variait de pauvre à modéré. Ils notaient des problèmes identiques intralaboratoires. Quand un échantillon anormal était soumis au même laboratoire, 31 % des tests identifiés comme anormaux au départ étaient interprétés comme normaux lors du deuxième test.

Avant 2001, la variabilité intra et interlaboratoires était très importante et la concordance sur les anormaux plutôt mauvaise. La majorité des études font état de ce phénomène. Chaque laboratoire développait sa propre méthodologie, utilisait des substances et des concentrations différentes. Cependant, depuis avril 2001, le US DOE impose l'utilisation d'un protocole de réalisation des tests en laboratoire à tous ceux qui se verront confier des contrats pour le dépistage des employés travaillant dans ses entreprises aux États-Unis (Miller, 2001). L'application de ce protocole contribuera sans doute à améliorer la qualité du test. Nous n'avons pas d'études récentes qui nous permettraient de vérifier cette amélioration. Pour que les travailleurs puissent avoir accès au test au Québec, des arrangements entre la CSST et deux laboratoires ont été pris. Ces deux laboratoires se sont assurés d'utiliser la même méthodologie qui tient compte du protocole élaboré en 2001 par le US DOE. De plus les 500 premiers tests seront fait en double afin de vérifier la concordance des résultats.

9 TRAITEMENT

9.1 TRAITEMENT À LA CORTISONE

Il n'existe pas de traitement curatif pour la beryllose chronique. La cortisone est utilisée pour réduire les symptômes et empêcher la maladie de progresser. Les cliniciens soulignent l'amélioration radiologique et fonctionnelle chez des malades soumis aux traitements. On connaît les principaux effets secondaires de ce médicament¹⁶, aussi est-il utilisé parcimonieusement. La thérapie est habituellement initiée pour la vie car, jusqu'à maintenant, on a constaté que la maladie récidive après l'arrêt du traitement.

Les indications de traitement sont les suivantes :

1. des symptômes sévères tels que la toux débilante;
2. une imagerie pulmonaire qui se détériore;
3. des anomalies dans les échanges gazeux, une diminution de la tolérance à l'effort ou une physiologie pulmonaire anormale;
4. une détérioration progressive dans la performance des tests;
5. une hypertension pulmonaire évidente ou un cor pulmonal.

Le traitement précoce est indiqué entre autres lorsque les fonctions physiologiques pulmonaires du patient sont altérées, ou lorsqu'il y a des anomalies dans les échanges gazeux ou une diminution de la tolérance à l'exercice. De tels changements peuvent se produire sans que le travailleur ait des symptômes graves et c'est là que pourrait être utile la détection précoce des gens à risque parce qu'ils pourraient alors être suivis méthodiquement à la suite de leur identification. L'idée étant de prévenir les lésions irréversibles. Le traitement est également indiqué consécutivement à l'observation de signes physiologiques, mais ces signes sont généralement accompagnés de symptômes.

Dans une publication en 1996, Rossman souligne que la stratégie du traitement précoce est basée sur l'hypothèse qu'en supprimant la réaction de sensibilisation au niveau pulmonaire, on prévient le développement de la fibrose. Selon l'Environmental Protection Agency des États-Unis (US EPA, 1998), des études suggèrent que les premières phases de la maladie peuvent être réversibles, mais ces conclusions sont affaiblies par les contraintes méthodologiques de ces études. Il faut donc noter qu'il ne s'agit que d'une hypothèse et qu'aucune preuve concernant un changement réel de l'évolution de la maladie n'est disponible (Rossman, 1996).

-
- ¹⁶
- Ostéoporose, tassement vertébral.
 - Fonte musculaire.
 - Œdème.
 - Syndrome de Cushing (obésité de la face et du tronc).
 - Fragilité de la peau.
 - Hirsutisme (pilosité excessive).
 - Accès de rougeur cutanée.
 - Diabète.
 - Infections à répétition.
 - Hypertension artérielle.
 - Glaucome.
 - Troubles psychiques de type psychose.

Peut-on identifier la beryllose chronique avant l'apparition des symptômes? Le BeLPT permet d'identifier la beryllose chronique avant que les symptômes ou que des anomalies radiologiques se développent. Maier (1998) a voulu en faire la démonstration et a séparé 36 personnes atteintes de beryllose chronique en deux groupes. Quinze personnes ont été identifiées suite à une consultation relative à des symptômes ou à une radiographie pulmonaire anormale alors que 21 autres ont été identifiées suite à un dépistage à l'aide du BeLPT, donc sans qu'elles aient de symptômes. Les deux groupes étaient semblables pour les paramètres suivants : l'âge, le sexe et la race. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative concernant la relation entre l'usage du tabac et des tests de fonction pulmonaire anormaux. Cette étude comparant des travailleurs atteints de beryllose chronique a démontré que 57 % des travailleurs asymptomatiques avaient des anomalies physiologiques. Ceci pourrait signifier que des anomalies physiologiques asymptomatiques peuvent apparaître précocement dans la beryllose chronique et pourrait signifier la nécessité d'un suivi médical plus serré (Pappas et Newman, 1993). De là l'hypothèse que le BeLPT permet d'intervenir avant que le patient ne présente des symptômes et de changer l'histoire naturelle de la maladie en diminuant la mortalité et la morbidité (Maier, 1998). Cependant aucune étude valable ne permet de confirmer cette hypothèse actuellement.

Comme la cortisone a des effets secondaires importants, on recherche des traitements alternatifs novateurs. Plusieurs chercheurs ont étudié l'action d'agents chélateurs chez des animaux intoxiqués au béryllium. Les résultats semblent prometteurs, mais la méthodologie est encore au stade expérimental chez les animaux (Sharma *et al.*, 2000; Shukla *et al.*, 1998).

9.2 RETRAIT DE L'EXPOSITION

Un des objectifs d'identifier les gens sensibilisés asymptomatiques est de les soustraire à une exposition qui leur a fait développer une sensibilisation et de ce fait leur éviter de faire une beryllose chronique. Lorsque l'on regarde cet élément sous l'aspect immunologique et que l'on compare avec d'autres allergies, cela est très plausible et est basé sur certaines observations. Il est connu en effet que l'organisme élimine graduellement le béryllium des poumons, ce qui contribue à faire diminuer la concentration de l'antigène et à réduire la sévérité de l'inflammation. Le retrait de l'exposition pourrait donc aider au phénomène de l'élimination du béryllium de l'organisme.

Maier (1998) rapporte deux études qui datent de 1978 et de 1980 (Sprince *et al.*, 1978; Nishikawa *et al.*, 1980) où on a observé un petit nombre de cas montrant des améliorations spontanées au niveau des lésions pulmonaires après diminution ou cessation de l'exposition. Newman *et al.* (1996) citent une étude supplémentaire, celle de Stoeckle *et al.* (1969), qui décrit une rémission complète de beryllose chronique après le retrait, mais seulement suite à un traitement aux corticoïdes.

Il est toutefois possible d'affirmer que le fait de réduire les concentrations de béryllium dans l'air diminue les cas de beryllose chronique. L'entreprise Brush Wellman¹⁷ est passée d'une incidence de cas de 27/3 000 (1940-1960) à une incidence de 2/3 000 (1960-1983) chez les nouveaux employés suite à une diminution de l'exposition des travailleurs (Preuss, 1985). L'association significative entre l'augmentation de l'exposition moyenne cumulative et la probabilité de faire une beryllose chronique a été constatée lors d'une étude cas-témoin, suggérant un mécanisme de dose-réponse. Les mêmes constatations n'avaient pas pu être démontrées pour les employés sensibilisés. Cette étude a été

¹⁷ Compagnie américaine productrice de béryllium.

conduite dans une usine d'armes nucléaires à Rocky Flats. L'auteur souligne que l'association n'a pu être démontrée pour les sensibilisés possiblement à cause de la période de latence insuffisante ou encore des effets génétiques (Viet *et al.*, 2000).

Une étude prospective s'étendant sur trois ans (Rom *et al.*, 1983) a permis d'évaluer la relation entre le LT¹⁸ et l'exposition au béryllium. Les auteurs avaient identifié 13/82 (15,9 %) tests anormaux au LT en 1979, et 5/61 (8,2 %) en 1982. Des 11 tests anormaux en 1979 qui ont été suivis, huit se sont révélés normaux en 1982. Ceci était concomitant avec une diminution significative de l'exposition et autorisait l'hypothèse que la positivité au test était réversible quand on diminuait l'exposition de façon importante. Les auteurs émettaient aussi l'hypothèse que les anormaux aient pu être des faux.

On sait par contre que des travailleurs sensibilisés et retirés de leur milieu ont quand même développé une béryllose chronique, certains étant diagnostiqués alors qu'ils étaient à leur retraite. Tant que le béryllium est présent à l'intérieur des poumons, la stimulation antigénique demeure (Eisenbud et Lisson, 1983).

En résumé, il est logique de penser que le retrait de l'exposition peut diminuer les conséquences négatives de la maladie chez des travailleurs sensibilisés et réduire la probabilité d'une évolution vers la maladie chronique. Certaines études vont dans ce sens alors que d'autres concluent que des travailleurs retirés de l'exposition ont continué de développer la maladie.

¹⁸ A cette époque, le test était appelé LT ou LTT pour Lymphocyte transformation test.

10 DÉPISTAGE

Le dépistage de la beryllose chronique par le BeLPT est controversé. Plusieurs médecins de santé publique au Québec soulignent que le BeLPT ne répond pas aux exigences d'un test de dépistage pour identifier précocement les travailleurs asymptomatiques atteints d'une maladie. Par ailleurs, on sait qu'une entreprise établie au Québec, suite à la découverte d'un cas de beryllose chronique a implanté un programme de dépistage de la beryllose chez les travailleurs exposés au béryllium. Le Département de l'énergie des États-Unis (US DOE) possède aussi son programme de dépistage. La pertinence d'utiliser le BeLPT comme test de dépistage de la beryllose chronique a fait l'objet de la réunion d'un panel d'experts à San Francisco en février 2002. Les résultats de cette assemblée d'experts devraient être connus sous peu.

10.1 DÉFINITION

Le dépistage est l'application systématique d'un test ou d'une enquête pour identifier des individus suffisamment à risque d'une maladie ou d'un problème spécifique pour obliger une investigation ou une action préventive directe. Le test est fait chez des personnes qui n'ont pas de symptômes nécessitant une consultation médicale en rapport avec la maladie que l'on veut dépister. Voici les principales caractéristiques du dépistage :

- Le dépistage ne relève pas d'une demande exprimée par le patient au médecin.
- Le dépistage vise apparemment des personnes bien portantes.
- Un test de dépistage n'a pas un but diagnostique.
- Les personnes chez qui l'on a obtenu un résultat anormal ou douteux doivent être référées à leur médecin pour diagnostic et traitement approprié.

Le dépistage peut être proactif ou opportuniste.

Opportuniste : C'est le terme utilisé lorsqu'une personne se présente à une visite médicale pour un autre motif. En général, il fait partie d'une population que l'on a décrite à risque pour la maladie que l'on veut dépister.

Proactif : Dans ce genre de dépistage, toutes les personnes d'un groupe ciblé sont invitées à profiter d'un test de dépistage. Ce test fait partie d'un programme qui couvre toute la population désignée sur une certaine période de temps. Le groupe ciblé peut faire partie de la population générale ou de la population des travailleurs. C'est cette situation que nous examinerons.

Le dépistage est différent des soins habituels de santé curatifs. Normalement, le patient va voir un médecin pour un problème de santé. Ce dernier lui offre une investigation par des tests diagnostiques et lui suggère les traitements reconnus efficaces au moment de la visite. Il arrive que les connaissances soient incomplètes et le clinicien doit aviser son patient des limitations de la science pour le problème investigué.

Dans un programme de dépistage, le service de santé va vers des personnes en bonne santé, qui n'ont apparemment pas de problèmes et leur offre de passer à travers un certain nombre de procédures. Il est donc primordial que le service de santé puisse assurer à ces personnes qu'il y aura un bénéfice et que, pour la majorité des individus, le bénéfice va surpasser les effets pervers ou malicieux du programme

de dépistage. C'est la raison pour laquelle des critères assez stricts ont été développés pour guider ceux qui ont à proposer un programme de dépistage.

Il est cependant impossible d'implanter un programme de dépistage qui ne produira que des bénéfices sans aucun effet négatif. Dans la majorité des cas, on devra porter un jugement de valeur qui mettra en relation les bénéfices et les inconvénients pour décider de l'implantation ou non du programme.

10.2 CONDITIONS REQUISES POUR IMPLANTER UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE

Plusieurs instances ont décrit les critères requis avant d'implanter un programme de dépistage. Wilson et Junger (1968) proposent dix principes fondamentaux auxquels la plupart des auteurs font référence. Halperin et Frazier ont comparé les critères d'un programme de dépistage dans la communauté à ceux qui devraient être utilisés en médecine occupationnelle (Halperin et Frazier, 1985; Koh et Jeyaratnam, 1998) et présentent une série de 13 critères adaptés spécifiquement au dépistage en milieu de travail. De son côté, le National Screening Committee du Royaume-Uni propose une série de 19 critères qui ont trait 1) aux conséquences de la maladie, 2) au test utilisé dans le dépistage, 3) à l'efficacité du traitement et 4) aux qualités exigées d'un programme de dépistage (Health Department of the United Kingdom, 1998).

Afin de procéder à l'évaluation de la pertinence d'implanter un programme de dépistage de la beryllose chronique dans les entreprises employant du béryllium au Québec, nous avons choisi d'examiner les critères du National Screening Committee, de même que ceux de Halperin et Frazier. Les critères du National Screening Committee ont été retenus d'une part parce que le rapport du comité est récent et tient compte des travaux faits antérieurement au Canada et aux États-Unis dans ce domaine et d'autre part parce que la liste est plus complète que celle de Halperin et Frazier et intègre des notions éthiques. Par contre, les critères du National Screening Committee ne sont pas conçus spécifiquement pour l'application d'un programme de dépistage en milieu de travail. Compte tenu de cela, les critères de Halperin et Frazier, qui eux sont adaptés au contexte particulier du milieu de travail, ont également été utilisés.

Suite à la description de chacun des critères, nous ferons ressortir les éléments qui semblent satisfaire ou non les conditions d'application d'un programme de dépistage.

Tableau 19 : Liste des critères du National Screening Committee et appréciation de ces critères dans le cadre de l’implantation hypothétique d’un programme de dépistage de la beryllose chronique

Critères du National Screening Committee	Respect des critères				Principales justifications supportant la classification du critère
	Critère satisfait	Critère en partie satisfait	Critère non satisfait	Conclusions non démontrées	
1. La maladie					
1.1. La maladie devrait entraîner des conséquences sévères sur la santé.	X				- La prévalence de la beryllose chronique varie entre 1,6 % et 7,8 % selon les études recensées. La prévalence moyenne des six principales études considérées est de 2,0 %. - La maladie peut causer la mort, avec des taux variant de 5 % à 38 % chez les cas plus anciens. Une étude plus récente fait état d’un taux de 2,5 %. La maladie cause aussi des incapacités respiratoires importantes. - Peut sévir même chez des personnes jeunes et le diagnostic peut ne pas être soupçonné d’emblée. - Lien avec le cancer du poumon constaté et classé cancérigène chez l’humain.
1.2. L’épidémiologie et l’histoire naturelle de la maladie, incluant le développement de la maladie de sa forme latente jusqu’à la maladie symptomatique, doivent être comprises adéquatement et il devrait y avoir un facteur de risque détectable, ou un marqueur de la maladie et une période latente ou une phase symptomatique précoce.			X		- Histoire naturelle de la maladie mal connue. - Facteurs de risque nombreux et mal connus. - Phase de latence reconnue. - Des résultats non publiés font état de taux de conversion de la sensibilisation vers la beryllose chronique de l’ordre de 8 % par année.
1.3. Toutes les interventions efficaces de prévention primaire devraient avoir été mises en œuvre autant que possible.	X				Affirmation des autorités de la CSST que cette condition est essentielle avant de dépister les travailleurs.
2. Le test					
2.1. Il devrait exister un test de dépistage simple, sécuritaire, précis et validé.			X		- Véritables sensibilité et spécificité du BeLPT mal connues. - Valeur prédictive positive peu élevée, estimée à environ 50 %.

Critères du National Screening Committee	Respect des critères				Principales justifications supportant la classification du critère
	Critère satisfait	Critère en partie satisfait	Critère non satisfait	Conclusions non démontrées	
					- La faible prévalence de la maladie (moyenne de 1,9 %) nécessite un test plus performant. - Variabilités intra et interlaboratoires très importantes dans les études effectuées avant le protocole du US DOE en 2001. - Des résultats récents non publiés laissent entrevoir qu'il n'y aurait pratiquement pas de faux anormaux chez les personnes non exposées.
2.2. La distribution des valeurs du test dans la population cible devrait être connue et un seuil de positivité adéquat devrait être défini et accepté.	X				- Le test ne fonctionne pas selon la distribution des valeurs mais plutôt sous forme dichotomique. - Seuil de positivité variable selon les laboratoires : ceci devrait être corrigé par la mise en œuvre du protocole du US DOE en 2001.
2.3. Le test devrait être acceptable pour la population.	X				Le BeLPT est un test non invasif qui serait donc facilement acceptable.
2.4. On devrait convenir d'une politique sur l'investigation diagnostique future des individus dont le résultat du test est anormal et sur les choix disponibles pour ces individus.	X				Processus d'investigation clinique et critères diagnostiques ont été définis par les Comités des maladies pulmonaires professionnelles (CMPP).
3. Le traitement					
3.1. Il devrait y avoir un traitement ou une intervention efficace pour les patients identifiés grâce au dépistage, avec une évidence que le traitement précoce entraîne de meilleurs résultats sur l'évolution de la maladie qu'un traitement tardif.				X	- Pas de traitement curatif pour la béryllose chronique. - Traitement à la cortisone comporte énormément d'effets secondaires importants. - Impact du traitement précoce sur l'évolution de la maladie non démontré mais plausibilité biologique qu'il pourrait retarder l'évolution vers la maladie chronique et diminuer les symptômes. - Théoriquement, le retrait des travailleurs sensibilisés de l'exposition devrait soit retarder l'évolution de la maladie ou encore faire disparaître la sensibilisation.

3.2. On devrait convenir d'une politique pour déterminer quels sont les individus à qui on va offrir un traitement approprié et le traitement approprié à offrir.	X				Politique bien définie à l'heure actuelle.
3.3. La gestion clinique des résultats du patient devrait être optimisée par tous les dispensateurs de soins de santé avant l'implantation du programme de dépistage.	X				Ceci est vrai dans le cadre de programme de santé au travail mais n'a pas encore été généralisé à l'ensemble des dispensateurs de soins.
4. Le programme de dépistage					
4.1. On doit avoir démontré, à l'aide d'études de très grande qualité randomisées et contrôlées, que le programme de dépistage est efficace pour réduire la mortalité et la morbidité.			X		Aucune étude publiée sur le sujet.
4.2. Le programme complet de dépistage incluant le test, les procédures de diagnostic, et le traitement ou l'intervention doit être cliniquement, socialement et éthiquement acceptable pour le public et les professionnels de la santé.		X			- Acceptabilité par les médecins du réseau de santé au travail conditionnelle au respect des critères. - Accueil favorable des autorités patronales et syndicales à l'utilisation du test.
4.3. Les bénéfices du programme de dépistage devraient dépasser les inconvénients physiques et psychologiques causés par le test, les procédures diagnostiques, le traitement et les autres interventions reliées aux résultats du test.			X		Aucune étude n'a été publiée sur ce sujet.
4.4. Les coûts du programme de dépistage (incluant le test, le diagnostic, le traitement, l'administration, la formation et l'assurance qualité) devraient être économiquement balancés en relation avec les coûts des autres soins de santé.	X				Dans le contexte de la santé au travail, il s'agit d'une situation particulière. Les coûts doivent être absorbés par les entreprises.
4.5. Le programme doit prévoir un plan de gestion et de surveillance des interventions du programme de dépistage et des standards de qualité doivent être définis et acceptés.		X			- Des mesures ont été prises pour que les laboratoires effectuant le test prévoient des programmes adéquats de contrôle de la qualité. - Par ailleurs le plan de surveillance n'est pas encore en place.
4.6. Le personnel et les installations nécessaires pour faire les tests, le diagnostic, le traitement et la gestion du programme devraient être disponibles avant de débiter le programme.	X				Conditions remplies pour le volume actuel d'échantillons.

4.7. Toutes les autres options pour gérer la maladie devraient avoir été considérées (i.e. améliorer le traitement, fournir d'autres services), afin d'assurer qu'aucune autre intervention plus efficiente ne pourrait être introduite ou les interventions actuelles améliorées avec les ressources disponibles.	X				▪ Suivi des développements scientifiques et technologiques par le CMPP.
4.8. L'information basée sur l'évidence, expliquant les conséquences du test, de l'investigation et du traitement, devrait être rendue disponible aux participants potentiels afin de les aider à faire un choix éclairé.	X				▪ Des moyens ont été mis en œuvre pour remplir cette condition.
4.9. La pression du public pour élargir les critères d'éligibilité, pour réduire l'intervalle du dépistage et pour augmenter la sensibilité du processus de dépistage devrait être anticipée. Les décisions prises concernant ces paramètres devraient être justifiables sur des bases scientifiques auprès du public.	X				▪ Origine de la démarche actuelle.

Tableau 20 : Liste des critères de Halperin et Frazier (1985) et appréciation de ces critères dans le cadre de l’implantation hypothétique d’un programme de dépistage de la béryllose chronique

Critères de Halperin et Frazier (1985)	Concordance avec le UK NSC	Respect des critères				Remarques
		Critère satisfait	Critère en partie satisfait	Critère non satisfait	Conclusions non démontrées	
1. La maladie doit avoir une phase latente et asymptomatique reconnaissable.	1,2			X		
2. L’efficacité du dépistage en termes de sensibilité, de spécificité, et de valeur prédictive devrait être considérée au moment de choisir le test de dépistage.	2,1			X		
3. Des décisions devraient être prises a priori concernant le seuil de positivité qui enclenchera les interventions, et l’intervention appropriée.	2,2 et 2,4	X				
4. Le test de dépistage devrait être acceptable pour la population.	2,3	X				
5. La maladie devrait pouvoir être traitée ou son dépistage utile à la prévention primaire d’autres personnes exposées.	3,1				X	▪ Certaines études associent l’implantation du dépistage à la diminution de l’exposition et du nombre de travailleurs sensibilisés.
6. Un suivi et d’autres mesures de soutien devraient être disponibles à ceux dont la maladie est incurable.	Non couvert par le NSC	X				▪ Malades suivis par le réseau de la santé.
7. Le test de dépistage n’a pas besoin d’être peu coûteux ou facilement administré.	Non couvert par le NSC	X				
8. Les professionnels responsables du dépistage doivent être formés dans l’administration et l’interprétation du test de dépistage de la maladie professionnelle.	Non couvert par le NSC	X				▪ Formation prévue.

Critères de Halperin et Frazier (1985)	Concordance avec le UK NSC	Respect des critères				Remarques
		Critère satisfait	Critère en partie satisfait	Critère non satisfait	Conclusions non démontrées	
9. Les tests de dépistage devraient cibler les risques spécifiques associés à l'exposition ou au type de travail et devraient être réévalués périodiquement afin de tenir compte de l'évolution des connaissances.	Non couvert par le NSC		X			Opérations en cours pour cibler d'abord les entreprises et par la suite, les travailleurs à risque.
10. Le moment de faire passer le test devrait être déterminé en fonction de l'histoire naturelle de la maladie.	Non couvert par le NSC		X			Le test est offert d'abord aux travailleurs exposés mais il y encore des discussions sur le niveau à partir duquel on devrait l'offrir.
11. On ne devrait pas assumer que les valeurs normales concernant les résultats du test de dépistage, ni la valeur prédictive du test sont équivalentes à celles du même test utilisé dans la population générale.	Non couvert par le NSC	X				Le test n'est pas utilisé dans la population générale.
12. Le dépistage ne devrait pas être utilisé pour réduire l'incidence de la maladie en congédiant les travailleurs ayant des résultats anormaux.	Non couvert par le NSC	X				Les travailleurs seront pris en charge par la CSST.
13. Les objectifs du programme de dépistage, que ce soit l'identification des individus nécessitant un traitement, l'évaluation de la prévention primaire, ou la recherche, devraient être spécifiés.	Non couvert par le NSC	X				Guide de pratique. Pistes de recherche identifiées.

10.3 LES CRITÈRES DU NATIONAL SCREENING COMMITTEE SONT-ILS RESPECTÉS?

Le National Screening Committee du Royaume-Uni a élaboré 19 critères, trois sur la maladie, quatre sur le test, trois sur le traitement et neuf sur les qualités du programme. Lorsque l'on confronte ces critères à l'état des connaissances, on constate que 12 des critères sont satisfaits, deux sont en partie satisfaits, et quatre ne sont pas satisfaits. Les conclusions de certains énoncés exprimés dans la littérature ne sont pas démontrées dans un cas et ne peuvent donc remplir les exigences du critère auquel elles s'appliquent.

En ce qui concerne les critères associés à la maladie, c'est surtout la méconnaissance de l'histoire naturelle de la maladie qui est le facteur le plus limitant. Pour les deux autres critères, celui concernant les conséquences sévères de la maladie est satisfait et il y a une volonté exprimée des autorités de la CSST pour rencontrer le critère concernant les interventions de prévention primaire.

Si on examine les critères portant sur le test, il est évident que les valeurs de la sensibilité, de la spécificité ainsi que de la valeur prédictive amènent beaucoup de réserve pour l'utilisation de ce test dans un programme de dépistage. Ces facteurs, ajoutés à la grande variabilité des résultats intra et interlaboratoires, nous questionnent fortement sur les conséquences réservées aux travailleurs qui devront s'astreindre à des suivis médicaux invasifs alors qu'ils ne sont pas malades et à subir inutilement des changements significatifs au niveau de leur emploi. Bien qu'il n'existe pas de valeurs de performance précises permettant de statuer qu'un test remplit les critères, les résultats énoncés les plus fréquemment dans les études sont difficiles à accepter pour qualifier le BeLPT pour un programme de dépistage. Par contre, des résultats récents encourageants non publiés nous permettraient de penser qu'il n'y a pratiquement pas de faux anormaux si on applique le test à une population non exposée.

Sur le plan du traitement, aucune étude n'a encore démontré qu'un traitement précoce ou le retrait de l'exposition puisse influencer de façon positive l'évolution de la maladie chez les travailleurs identifiés par le dépistage. Il est cependant plausible de penser que cela pourrait être le cas. Par ailleurs, on n'a pas démontré que le traitement précoce ou le retrait de l'exposition n'avait aucun impact positif sur l'évolution de la maladie.

Si on regarde les critères concernant les qualités nécessaires à l'implantation d'un programme de dépistage, on constate que des efforts importants ont été initiés pour s'assurer que, advenant l'application d'un tel programme, on se soumettrait aux exigences énumérées. Ainsi, cinq des neuf critères sont satisfaits et deux autres le sont en partie.

10.4 LES CRITÈRES DE HALPERIN ET FRAZIER SONT-ILS RESPECTÉS?

Nous avons comparé les critères de Halperin et Frazier avec ceux du National Screening Committee (NSC) et ceux pour lesquels il y avait concordance ont été identifiés. Huit des 13 critères d'Halperin et Frazier ne sont pas couverts par le NSC alors qu'inversement, Halperin et Frazier couvrent seulement six des 19 critères énoncés par le NSC, principalement ceux qui concernent les caractéristiques du test.

Sur les 13 critères identifiés par Halperin et Frazier, huit sont satisfaits, deux sont en partie satisfaits, deux ne sont pas satisfaits, et une hypothèse avancée n'a pas été démontrée. Nous ne répéterons pas la discussion pour ceux-ci, si ce n'est pour mentionner que les critères concernant les performances du

test (sensibilité, spécificité et valeur prédictive) sont semblables et ne sont pas respectés quelle que soit la méthode utilisée.

Il existe cependant une différence pour le critère concernant le traitement. Alors que ceux du NSC insistent sur le fait que le traitement précoce chez les travailleurs identifiés par le dépistage doit entraîner de meilleurs résultats sur la maladie qu'un traitement tardif, Halperin et Frazier donnent une alternative à l'atteinte de ce résultat et soulignent que le critère peut être satisfait si le dépistage est utile à la prévention primaire d'autres personnes exposées.

Quelle que soit la méthode utilisée, l'application des critères aux résultats issus de la revue de littérature nous indique que certains éléments seraient nécessaires avant de recommander le BeLPT comme test de dépistage chez les travailleurs exposés au béryllium. Les éléments qui nous imposent une certaine réserve sont ceux ayant trait aux performances du test de même qu'à 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. Cette dernière exigence peut être remplacée par l'utilité de l'utilisation du test pour la prévention primaire chez d'autres personnes exposées.

11 CONCLUSION

Ce travail avait pour objectif d'examiner la littérature nécessaire à la formulation de l'avis sur la pertinence d'instaurer un programme de dépistage de la béryllose chronique dans les entreprises employant du béryllium au Québec et sur la pertinence d'utiliser le test de prolifération des lymphocytes induits par le béryllium prélevés dans le sang périphérique (BeLPT). Nous avons parcouru les écrits sur le béryllium et retenu les éléments pertinents à la production de notre avis.

À la lumière de cette revue de littérature et sur la base des critères du National Screening Committee et de Halperin et Frazier, on peut conclure que, selon l'état actuel des connaissances, on ne peut recommander l'implantation d'un programme de dépistage de la béryllose.

Quelle que soit la méthode utilisée, nous avons constaté que plusieurs critères requis avant d'implanter un programme de dépistage n'étaient pas totalement satisfaits et que, par voie de conséquence, on ne peut recommander l'implantation d'un programme de dépistage de la béryllose chronique avec le BeLPT. Les éléments qui nous imposent une certaine réserve sont ceux ayant trait aux performances du test de même qu'à 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. Cette dernière exigence peut être remplacée par l'utilité de l'utilisation du test pour la prévention primaire chez d'autres personnes exposées. Nous désirons cependant souligner que, même si ces effets bénéfiques ne sont pas démontrés, ils sont plausibles et on n'a pas fait la démonstration qu'ils n'existaient pas. Compte tenu des effets positifs présumés du traitement précoce et du retrait de l'exposition chez les personnes sensibilisées, le BeLPT devrait être disponible sur une base individuelle. En effet, il est bon de rappeler que l'utilisation d'un test de dépistage sur une base individuelle n'a pas besoin de répondre à tous les critères dans la mesure où le processus respecte l'autonomie du travailleur dans son choix de passer ou non le test après un counselling qui lui permettra de prendre une décision éclairée. Ainsi, on doit renseigner le travailleur sur l'existence de ce test, ses contraintes, les effets bénéfiques de son utilisation dans un contexte individuel de même que des conséquences négatives qui pourraient en résulter.

Les connaissances évoluent, des efforts ont été faits pour améliorer les performances du test et nul doute que l'avenir pourrait être prometteur pour l'utilisation du test BeLPT à l'intérieur d'un programme de dépistage.

Par ailleurs, même si les critères nécessaires à l'implantation d'un programme de dépistage ne sont pas tous rencontrés, le BeLPT a démontré son utilité comme outil de diagnostic et il est beaucoup plus facile maintenant de différencier les cas de béryllose chronique des cas de sarcoïdose.

Pour le moment, la recension des écrits supporte encore l'avis que nous avons donné en avril 2002. Il faudra être très alerte pour surveiller l'évolution des connaissances dans le domaine et ne pas hésiter pour mettre à jour cet avis selon les circonstances.

RÉFÉRENCES

- ACGIH (2002). Two thousand two TLVs and BEIs based on the documentation of the Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists / Conférence américaine des hygiénistes industriels gouvernementaux.
- Apostoli P, Porru S, *et al.* (1989). Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals : beryllium, carbon monoxide, ethylbenzene, methylstyrene, isopropylbenzene, inhalation anaesthetics, selenium. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities.
- Apostoli P, et Schaller KH (2001). "Urinary beryllium--a suitable tool for assessing occupational and environmental beryllium exposure ?" Int Arch Occup Environ Health **74**(3) : 162-6.
- Barnes JM, et Denz FA (1950). "Beryllium bone sarcomata in rabbits." Br J Cancer ; **4**(2) : 212-222.
- Bernard P-M, et Lapointe C (1987). Mesures statistiques en épidémiologie. Sillery, Presses de l'Université du Québec, 314 p.
- Bobka CA, Stewart LA, Engelken GJ, Golitz LE, et Newman LS (1997). "Comparison of in vivo and in vitro measures of beryllium sensitization." J Occup Environ Med **39**(6) : 540-7.
- Bruce RM, et Odin M (2001). Beryllium and beryllium compounds. Concise international chemical assessment document (CICAD), no.32, Geneva, Organisation mondiale de la santé : 75.
- CIRC (1993). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans : Beryllium and beryllium compounds, Vol. 58, Lyon, Centre international de recherche sur le cancer / International Agency for Research on Cancer, 444 p.
- Comité médical provincial en santé au travail du Québec (2004). Guide d'utilisation du test de prolifération des lymphocytes au contact du Beryllium. Document de travail. Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec, 23 p.
- Cullen MR (1986). "Chronic beryllium disease in the United States." Seminars in respiratory medicine **7**(3) : 203-209.
- Cullen MR, Kominsky JR, Rossman MD, Cherniack MG, Rankin JA, Balmes JR, Kern JA, Daniele RP, Palmer L, Naegel GP, *et al.* (1987). "Chronic beryllium disease in a precious metal refinery. Clinical epidemiologic and immunologic evidence for continuing risk from exposure to low level beryllium fume." Am Rev Respir Dis **135**(1) : 201-8.
- Curtis GH (1951). "Cutaneous hypersensitivity due to beryllium." Arch Derm syph **64** : 470-482.
- Deubner DC, Goodman M, et Iannuzzi J (2001). "Variability, predictive value, and uses of the beryllium blood lymphocyte proliferation test (BLPT) : preliminary analysis of the ongoing workforce survey." Appl Occup Environ Hyg **16**(5) : 521-6.
- Dueva LA, et Mizernitskii IuL (1997). "Sensitization to industrial chemical allergens in bronchial asthma in children in environmental pollution." Med Tr Prom Ekol **2** : 41-5.
- Eisenbud M (1998). "The Standard for Control of Chronic Beryllium Disease." Appl Occup Environ Hyg **13**(1) : 25-31.
- Eisenbud M, et Lisson J (1983). "Epidemiological aspects of beryllium-induced nonmalignant lung disease : a 30-year update." J Occup Med **25**(3) : 196-202.

- Eisenbud M, Wanta RC, Dustan C, Steadman LT, Harris WB, et Wolf BS (1949). "Non-occupational berylliosis." J Ind Hyg Toxicol **31** : 281-294.
- Epstein PE, Dauber JH, Rossman MD, et Daniele RP (1982). "Bronchoalveolar lavage in a patient with chronic berylliosis : evidence for hypersensitivity pneumonitis." Ann Intern Med **97**(2) : 213-6.
- Fields S (2001). "Toxic beryllium : new solutions for a chronic problem." Environ Health Perspect **109**(2) : A74-9.
- Finch GL, Hoover MD, Hahn FF, Nikula KJ, Belinsky SA, Haley PJ, et Griffith WC (1996). "Animal Models of Beryllium-induced Lung Disease." Environ Health Perspect **104S**(5) : 973-9.
- Fireman E, Kramer MR, Kaufman N, Muller-Quernheim J, et Lerman Y (2001). "Beryllium disease : first case reported in Israel." Isr Med Assoc J **3**(3) : 224-5.
- Fowles J, Bates M, et Noiton D (2000). The Chemical Constituents in Cigarettes and Cigarette Smoke : Priorities for Harm Reduction. Porirua, New Zealand, Environmental Health Effects Programme : 1-65.
- Frome EL, Newman LS, Cragle DL, Colyer SP, et Wambach PF (2003). "Identification of an abnormal beryllium lymphocyte proliferation test." Toxicology **183** : 39-56.
- Gouvernement du Québec (2001). Règlement sur la santé et la sécurité du travail, Décret 885-2001, Québec, *Gazette officielle du Québec*, no. 29, 18 juillet 2001.
- Haley PJ (1991). "Mechanisms of granulomatous lung disease from inhaled beryllium : the role of antigenicity in granuloma formation." Toxicol Pathol **19**(4) : 514-25.
- Halperin WE, et Frazier TM (1985). "Surveillance for the effects of workplace exposure." Annu Rev Public Health **6** : 419-32.
- Hanifin JM, Epstein WL, et Cline MJ (1970). "In vitro studies on granulomatous hypersensitivity to beryllium." J Invest Dermatol **55**(4) : 284-8.
- Hardy HL, et Tabershaw IR (1946). "Delayed chemical pneumonitis occurring in workers exposed to beryllium compounds." J Ind Hyg. Toxicol. **28** : 197-211.
- Health Departments of the United Kingdom (1998). First report of the National Screening Committee. London : Health Departments of the United Kingdom.
- Henneberger PK, Cumro D, Deubner DD, Kent MS, McCawley M, et Kreiss K (2001). "Beryllium sensitization and disease among long-term and short-term workers in a beryllium ceramics plant." Int Arch Occup Environ Health **74**(3) : 167-76.
- Hornig CJ, Hornig PH, Lin SC, Tsai JL, Lin SR, et Tzeng CC (2002). "Determination of urinary beryllium, arsenic, and selenium in steel production workers." Biol Trace Elem Res **88**(3) : 235-46.
- Huang H, Meyer KC, Kubai L, et Auerbach R (1992). "An immune model of beryllium-induced pulmonary granulomata in mice. Histopathology, immune reactivity, and flow-cytometric analysis of bronchoalveolar lavage-derived cells." Lab Invest **67**(1) : 138-46.
- Infante PF, Wagoner JK, et Sprince NL (1980). "Mortality patterns from lung cancer and nonneoplastic respiratory disease among white males in the beryllium case registry." Environ Res **21**(1) : 35-43.
- INRS (1992). Béryllium et composés minéraux, Fiche toxicologique no 92. Paris, Institut national de recherche et de sécurité, 6 p.

- Kelleher PC, Martyny JW, Mroz MM, Maier LA, Ruttenber AJ, Young DA, et Newman LS (2001). "Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant." J Occup Environ Med **43**(3) : 238-49.
- Kent MS, Robins TG, et Madl AK (2001). "Is total mass or mass of alveolar-deposited airborne particles of beryllium a better predictor of the prevalence of disease ? A preliminary study of a beryllium processing facility." Appl Occup Environ Hyg **16**(5) : 539-58.
- Koh D, et Jeyaratnam J (1998). "Biomarkers, screening and ethics." Occup Med (Lond) **48**(1) : 27-30.
- Kolanz ME (2001). "Introduction to beryllium : uses, regulatory history, and disease." Appl Occup Environ Hyg **16**(5) : 559-67.
- Kotloff RM, Richman PS, Greenacre JK, et Rossman MD (1993). "Chronic beryllium disease in a dental laboratory technician." Am Rev Respir Dis **147**(1) : 205-7.
- Kreiss K, Newman LS, Mroz MM, et Campbell PA (1989). "Screening blood test identifies subclinical beryllium disease." J Occup Med **31**(7) : 603-8.
- Kreiss K, Newman LS, et Mroz M (1991). "Blood testing for chronic beryllium disease." J Occup Med **33**(11) : 1188-9.
- Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Martyny JW, et Newman LS (1993a). "Epidemiology of beryllium sensitization and disease in nuclear workers." Am Rev Respir Dis **148**(4 Pt 1) : 985-91.
- Kreiss K, Wasserman S, Mroz MM, et Newman LS (1993b). "Beryllium disease screening in the ceramics industry. Blood lymphocyte test performance and exposure-disease relations." J Occup Med **35**(3) : 267-74.
- Kreiss K, Mroz MM, Newman LS, Martyny J, et Zhen B (1996). "Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2 micrograms/m3." Am J Ind Med **30**(1) : 16-25.
- Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Wiedemann H, et Barna B (1997). "Risks of beryllium disease related to work processes at a metal, alloy, and oxide production plant." Occup Environ Med **54**(8) : 605-12.
- Kriebel D, Sprince NL, Eisen EA, et Greaves IA (1988). "Pulmonary function in beryllium workers : assessment of exposure." Br J Ind Med **45**(2) : 83-92.
- Kriebel D, Sprince NL, Eisen EA, Greaves IA, Feldman HA, et Greene RE (1988). "Beryllium exposure and pulmonary function : a cross sectional study of beryllium workers." Br J Ind Med **45**(3) : 167-73.
- Levy PS, Roth HD, Hwang PM, et Powers TE (2002). "Beryllium and lung cancer : a reanalysis of a niosh cohort mortality study." Inhal Toxicol **14**(10) : 1003-15.
- MacMahon B (1994). "The epidemiological evidence on the carcinogenicity of beryllium in humans." J Occup Med **36**(1) : 15-24 ; discussion 25-6.
- Maier L (1998). "Beryllium disease." Dans: WN Rom, rédacteur. Environnemental and Occupational Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. p. 1021-1035.
- Maier LA (2001). "Beryllium health effects in the era of the beryllium lymphocyte proliferation test." Appl Occup Environ Hyg **16**(5) : 514-20.
- Mancuso TF (1980). "Mortality study of beryllium industry workers' occupational lung cancer." Environ Res **21**(1) : 48-55.

- Marx JJ Jr, et Burrell R (1973). "Delayed hypersensitivity to beryllium compounds." J Immunol **111**(2) : 590-8.
- McCanlies EC, Kreiss K, Andrew M, et Weston A (2003). "HLA-DPB1 and Chronic Beryllium Disease : A HuGE Review." Am J Epidemiol **157**(5) : 388-98.
- Miller F (2001). Beryllium Lymphocyte Proliferation Testing (BeLPT). Washington: U.S. Department of Energy, 24 p.
- Morgareidge K, Cox GE, et Bailey DE (1975). Chronic feeding studies with beryllium sulfate in rats : Evaluation of carcinogenic potential. Submitted to Alcan Research and development, Ltd. by Food and Drug Research Laboratories, Inc.
- Mroz MM, Kreiss K, Lezotte DC, Campbell PA, et Newman LS (1991). "Reexamination of the blood lymphocyte transformation test in the diagnosis of chronic beryllium disease." J Allergy Clin Immunol **88**(1) : 54-60.
- Newman LS (1996). Occupational and environmental respiratory disease. St Louis MO: Mosby.
- Newman LS (1996). "Immunology, genetics, and epidemiology of beryllium disease." Chest **109**(3 Suppl) : 40S-43S.
- Newman LS, et Kreiss K (1992). "Nonoccupational beryllium disease masquerading as sarcoidosis : identification by blood lymphocyte proliferative response to beryllium." Am Rev Respir Dis **145**(5) : 1212-4.
- Newman LS, Kreiss K, King TE Jr, Seay S, et Campbell PA (1989). "Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease. Re-examination of disease definition and natural history." Am Rev Respir Dis **139**(6) : 1479-86.
- Newman LS, Lloyd J, et Daniloff E (1996). "The Natural History of Beryllium Sensitization and Chronic Beryllium Disease." Environ Health Perspect **104S**(5) : 937-43.
- Newman LS, Mroz MM, Maier LA, et Balkissoon R (2003). Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease. Actes de colloque, Practical Approach to Chronic Beryllium Disease; 15-17 janvier 2003; Denver, Colorado.
- Nickell-Brady C, Hahn FF, Finch GL, et Belinsky SA (1994). "Analysis of K-ras, p53 and c-raf-1 mutations in beryllium-induced rat lung tumors." Carcinogenesis **15**(2) : 257-62.
- Nishikawa H, Ktaichi M, et Izumi T (1980). "Three years prospective study of mantoux reactions in factor workers exposed to beryllium oxide". Sarcoidosis and other granulomatous diseases. D. B. Jones Williams W, Cardif Wales.
- Pappas GP, et Newman LS (1993). "Early pulmonary physiologic abnormalities in beryllium disease." Am Rev Respir Dis **148**(3) : 661-6.
- Preuss OP (1985). "Long term follow up of workers exposed to beryllium." Br J Ind Med **42**(1) : 69.
- Reeves AL (1965). "The absorption of beryllium from the gastrointestinal tract." Arch Environ Health **11**(2) : 209-14.
- Reeves AL (1976). "Berylliosis as an auto-immune disorder." Ann Clin Lab Sci **6**(3) : 256-62.
- Reeves AL, et Vorwald AJ (1967). "Beryllium carcinogenesis. II. Pulmonary deposition and clearance of inhaled beryllium sulfate in the rat." Cancer Res **27**(3) : 446-51.
- Richeldi L, Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Tartoni P, et Saltini C (1997). "Interaction of genetic and exposure factors in the prevalence of berylliosis." Am J Ind Med **32**(4) : 337-40.

- Richeldi L, Sorrentino R, et Saltini C (1993). "HLA-DPB1 glutamate 69 : a genetic marker of beryllium disease." Science **262**(5131) : 242-4.
- Rom WN, Lockey JE, Bang KM, Dewitt C, et Johns RE Jr (1983). "Reversible beryllium sensitization in a prospective study of beryllium workers." Arch Environ Health **38**(5) : 302-7.
- Rossman MD (1996). "Chronic Beryllium Disease : Diagnosis and Management." Environ Health Perspect **104S**(5) : 945-7.
- Rossman MD (1998). "Chronic beryllium and hard-metal lung disease." Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders : 893-925.
- Rossman MD, Kern JA, Elias JA, Cullen MR, Epstein PE, Preuss OP, Markham TN, et Daniele RP (1988). "Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium. A test for chronic beryllium disease." Ann Intern Med **108**(5) : 687-93.
- Rossman MD, Stubbs J, Lee CW, Argyris E, Magira E, et Monos D (2002). "Human leukocyte antigen Class II amino acid epitopes : susceptibility and progression markers for beryllium hypersensitivity." Am J Respir Crit Care Med **165**(6) : 788-94.
- Saltini C, Richeldi L, Losi M, Amicosante M, Voortter C, van den Berg-Loonen E, Dweik RA, Wiedemann HP, Deubner DC, et Tinelli C (2001). "Major histocompatibility locus genetic markers of beryllium sensitization and disease." Eur Respir J **18**(4) : 677-84.
- Saltini C, Winestock K, Kirby M, Pinkston P, et Crystal RG (1989). "Maintenance of alveolitis in patients with chronic beryllium disease by beryllium-specific helper T cells." N Engl J Med **320**(17) : 1103-9.
- Sanderson WT, Ward EM, Steenland K, et Petersen MR (2001) . "Lung cancer case-control study of beryllium workers." Am J Ind Med **39**(2): 133-144.
- Saracci R (1983). Epidemiological evidence. In Interpretation of negative epidemiological evidence for carcinogenicity. Proceedings of a symposium held in Oxford, 4-6 july 1983, Oxford, International Agency for Research on Cancer.
- Schroeder HA, et Mitchener M (1975). "Life-term studies in rats : effects of aluminum, barium, beryllium, and tungsten." J Nutr **105**(4) : 421-7.
- Sharma P, Johri S, et Shukla S (2000). "Beryllium-induced toxicity and its prevention by treatment with chelating agents." J Appl Toxicol **20**(4) : 313-8.
- Shukla S, Sharma P, Johri S, et Mathur R (1998). "Influence of chelating agents on the toxicity and distribution of beryllium in rats." J Appl Toxicol **18**(5) : 331-5.
- Silveira L, Bausch M, Mroz M, Maier L, et Newman L (2003). Beryllium sensitization in the general population. Actes de colloque, Practical Approach to Chronic Beryllium Disease; 15-17 janvier 2003; Denver, Colorado.
- Smith CJ, Livingstone SD, et Doolittle DJ (1997). "An international literature survey of "IARC Group 1 carcinogens" reported in mainstream cigarette smoke." Food Chemical toxicology **35**(10-11) : 1107-1130.
- Sprince NL, Kanarek DJ, Weber AL, Chamberlin RI, et Kazemi H (1978). "Reversible respiratory disease in beryllium workers." Am Rev Respir Dis **117**(6) : 1011-7.
- Stange AW, Furman FJ, et Hilmas DE (1996a). "Rocky Flats Beryllium Health Surveillance." Environ Health Perspect **104S**(5) : 981-6.
- Stange AW, Hilmas DE, et Furman FJ (1996b). "Possible health risks from low level exposure to beryllium." Toxicology **111**(1-3) : 213-24.

- Stange AW, Hilmas DE, Furman FJ, et Gatcliffe TR (2001). "Beryllium sensitization and chronic beryllium disease at a former nuclear weapons facility." Appl Occup Environ Hyg **16**(3) : 405-17.
- Steenland K, et Ward E (1991). "Lung cancer incidence among patients with beryllium disease : a cohort mortality study." J Natl Cancer Inst **83**(19) : 1380-5.
- Sterner JH, et Eisenbud M (1951) "Epidemiology of beryllium intoxication." Arch Ind Hyg Occup Med **4**(2):123-5.
- Stoeckle JD, Hardy HL, et Weber AL (1969). "Chronic beryllium disease. Long-term follow-up of sixty cases and selective review of the literature." Am J Med **46**(4) : 545-61.
- Stokes RF, et Rossman MD (1991). "Blood cell proliferation response to beryllium : analysis by receiver- operating characteristics." J Occup Med **33**(1) : 23-8.
- Tinkle S (2002). Cutaneous application of beryllium salts and oxide particles produces beryllium-specific peripheral sensitization in the C3H/HEOuJ Mice. Beryllium research symposium, Bethesda Maryland.
- US DHHS (2003). Second national report on human exposure to environmental chemicals, United States Department of Health and Human Services, Centre for Disease Control and Prevention (CDC).
- US DOE (1999). Chronic beryllium disease prevention program : Final rule, Federal Register, 64 (235) : 68 854-68 914, United States Department of Energy.
- US EPA (1987). Health assessment document for beryllium. Research Triangle Park, NC, United States Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office (EPA/600/8-84/026F).
- US EPA (1998). Integrated Risk Information System, Substance File : Beryllium and compounds (CASRN 7440-41-7). Washington DC, United States Environmental Protection Agency.
- US NIOSH (1997). NIOSH Pocket Guide to chemical hazards. United States National Institute of Occupational Safety and Health.
- US OSHA (2002a). "Preventing adverse health effects from exposure to beryllium in dental laboratories." Hazard information bulletin (HIB 02-04-19). United States Occupational Safety and Health Administration, Department of Labor, 9 p.
- US OSHA (2002b). Safety and health topics : beryllium. United States Occupational Safety and Health Administration, Department of Labor.
- Viet SM, Torma-Krajewski J, et Rogers J (2000). "Chronic beryllium disease and beryllium sensitization at Rocky Flats : a case-control study." Am Ind Hyg Assoc J **61**(2) : 244-54.
- Vorwald AJ (1968). "Pneumoconiosis--diagnostic considerations." Mich Med **67**(1) : 33-4.
- Vorwald AJ, et Reeves AL (1959). "Pathologic changes induced by beryllium compounds; experimental studies." Arch Ind Health **19**(2) : 190-9.
- Wagner WD, Groth DH, Holtz JL, Madden GE, et Stokinger HE (1969). "Comparative chronic inhalation toxicity of beryllium ores, bertrandite and beryl, with production of pulmonary tumors by beryl." Toxicol Appl Pharmacol **15** : 10-29.
- Wagoner JK, Infante PF, et Bayliss DL (1980). "Beryllium : an etiologic agent in the induction of lung cancer, nonneoplastic respiratory disease, and heart disease among industrially exposed workers." Environ Res **21**(1) : 15-34.

- Wambach PF, et Tuggle RM (2000). "Development of an eight-hour occupational exposure limit for beryllium." Appl Occup Environ Hyg **15**(7) : 581-7.
- Wang Z, White PS, Petrovic M, Tatum OL, Newman LS, Maier LA, et Marrone BL (1999). "Differential susceptibilities to chronic beryllium disease contributed by different Glu69 HLA-DPB1 and -DPA1 alleles." J Immunol **163**(3) : 1647-53.
- Ward E, Okun A, Ruder A, Fingerhut M, et Steenland K (1992). "A mortality study of workers at seven beryllium processing plants." Am J Ind Med **22**(6) : 885-904.
- Wegner R, Heinrich-Ramm R, Nowak D, Olma K, Poschadel B, et Szadkowski D (2000). "Lung function, biological monitoring, and biological effect monitoring of gemstone cutters exposed to beryls." Occup Environ Med **57**(2) : 133-9.
- Williams WJ (1994). Beryllium disease. Occupational Lung Disorders. P. W. Raymond. London, Butterworth Heinemann. 3ème édition : 571.
- Williams WJ (1996). "United Kingdom Beryllium Registry : Mortality and Autopsy Study." Environ Health Perspect **104S**(5) : 949-51.
- Willis HH, et Florig HK (2002). "Potential exposures and risks from beryllium-containing products." Risk Anal **22**(5) : 1019-33.
- Wilson JM, et Junger G (1968). Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève : Organisation mondiale de la santé.
- Yoshida T, Shima S, Nagaoka K, Taniwaki H, Wada A, Kurita H, et Morita K (1997). "A study on the beryllium lymphocyte transformation test and the beryllium levels in working environment." Ind Health **35**(3) : 374-9.