

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Evaluation des indicateurs
biologiques d'exposition et
recommandation de valeurs
biologiques de référence pour
le béryllium et ses composés

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2018

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Evaluation des indicateurs
biologiques d'exposition et
recommandation de valeurs
biologiques de référence pour
le béryllium et ses composés

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Janvier 2018

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 26 janvier 2018

AVIS

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

relatif à « la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques de référence pour le béryllium et ses composés (N° CAS : 7440-4-7)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Anses a été saisie le 12 juin 2007 par la Direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le béryllium. Une circulaire du ministère du travail de 1995¹ a fixé une valeur moyenne d'exposition (VME) pour le béryllium et ses composés de 0,002 mg.m⁻³ soit 2 µg.m⁻³.

La DGT a demandé à l'Agence de réévaluer cette valeur et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Cette saisine a été confiée au CES VLEP de l'Anses qui, en 2010, a rendu un rapport qui recommandait pour le béryllium et ses composés :

- une VLEP-8h pragmatique de 0,01 µg.m⁻³ afin de prévenir le risque de béryllose chronique sur les lieux de travail (à défaut de pouvoir quantifier le risque de cancer pulmonaire) ;
- d'attribuer la mention « peau ».

L'Anses a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour le béryllium et ses composés afin d'établir la pertinence de

¹ Circulaire du 12 janvier 1995 modifiant et complétant la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs en plus d'une VLEP et l'établissement de valeurs limites biologiques pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenu(s).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP). L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (IBE). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques de référence pour le béryllium et ses composés (N° CAS : 7440-4-7) (juillet 2017).

Le CES VLEP (mandat 2014 - 2017) a adopté le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 11 octobre 2016. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 31 mars au 31 mai 2017. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés à l'annexe 3 du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (mandat 2014-2017) qui a adopté cette version finalisée le 03 juillet 2017.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ Choix des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet

Plusieurs indicateurs biologiques d'exposition ont été identifiés dans la littérature notamment le béryllium sanguin, le béryllium urinaire et le béryllium dans le condensat d'air exhalé. Deux indicateurs biologiques d'effets sont également décrits dans la littérature, à savoir le test de prolifération lymphocytaire (Be-LPT) dans le sang et dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire qui sont utilisés comme indicateurs d'une sensibilisation au béryllium.

Les avantages et limites de chaque indicateur biologique ont été étudiés et un seul indicateur biologique d'exposition, le béryllium urinaire a été retenu comme le plus pertinent pour le suivi biologique des expositions professionnelles au béryllium et à ses composés.

Le Be-LPT sanguin ne peut pas être recommandé comme biomarqueur pour le suivi biologique des expositions professionnelles au béryllium compte-tenu de l'absence de données permettant de déterminer sa spécificité, de la variabilité des résultats concernant sa sensibilité, de sa valeur prédictive positive peu élevée et des variabilités intra et inter-laboratoires.

Morton et al. (2011) ont observé que les concentrations urinaires de béryllium provenant d'échantillons urinaires prélevés en fin de poste et en fin de semaine chez les travailleurs d'une fonderie d'aluminium étaient 47% plus élevées qu'en début de semaine, avec une augmentation des valeurs moyennes de 4,1 ng.L⁻¹ à 6,1 ng.L⁻¹.

Du fait de l'incertitude des données de toxicocinétique, aucun moment de prélèvement ne peut être recommandé. Toutefois, le FIOH² et la DFG³ recommandent d'effectuer le prélèvement en fin de poste et fin de semaine.

■ **Construction de valeurs limites biologiques (VLB) et choix de valeurs biologiques de référence (VBR)**

Le rapport d'expertise collective du CES VLEP sur le béryllium et ses composés de 2010 propose une VLEP-8h pragmatique de 0,01 µg.m⁻³. Cette VLEP pragmatique est basée sur un autre effet que le cancer pulmonaire, la béryllose chronique (car les données scientifiques disponibles au moment de la rédaction du rapport sur la cancérogénicité du béryllium et de ses composés étaient insuffisantes pour mener une démarche d'évaluation quantitative de risque sanitaire).

Aucune étude chez l'Homme en milieu professionnel ne met en relation des concentrations urinaires de béryllium et la survenue d'effets sanitaires (en particulier les effets cancérogènes et la béryllose chronique).

Des relations entre les concentrations urinaires de béryllium et les concentrations atmosphériques de béryllium peuvent être établies à partir des données de la littérature. Toutefois, en raison de leur nombre limité et des divergences importantes entre les études, elles ne permettent pas l'élaboration de valeur limite biologique. Des études ultérieures sont nécessaires pour mieux définir ces relations.

Par ailleurs, aucune étude depuis 2001 n'a évalué la relation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de béryllium en milieu professionnel. Malgré une amélioration des méthodes de détection du béryllium urinaire, l'absence de données épidémiologiques ne permet pas, à ce jour, de recommander de valeur limite biologique.

Ainsi, à défaut de pouvoir recommander une valeur limite biologique, une valeur biologique de référence peut être proposée. Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de béryllium sur de grands effectifs en population générale⁴.

Dans l'étude belge de Hoet et al. 2013 réalisée chez 1022 sujets, la valeur correspondant au 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations urinaires des sujets est inférieure à la limite de détection de 7 ng.L⁻¹.

Des données récentes rapportent des limites de détection plus basses. Une étude de Devoy et al. 2013 décrit notamment une méthode de dosage (analyse par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif) permettant d'atteindre une limite de détection de 0,6 ng.L⁻¹. Les données de cet article ne permettent toutefois pas d'en tirer des informations sur les valeurs de béryllium urinaire en population générale.

Utilisant la même méthode de dosage, Morton et al. 2014 ont réalisé une étude chez 132 sujets adultes non exposés professionnellement au béryllium et résidant au Royaume-Uni. Les auteurs rapportent une limite de quantification de 0,6 ng.L⁻¹ et évalue un 95^{ème} percentile à 11,6 ng.L⁻¹. L'utilité de cette étude est limitée par le fait que l'échantillon n'est pas jugé représentatif de la population générale par les auteurs.

Le CES VLEP recommande comme VBR une valeur inférieure à 7 ng.L⁻¹, la valeur de 7 ng.L⁻¹ correspondant à la limite de détection de la méthode d'analyse utilisée dans l'étude de Hoet et al. de 2013, seule étude considérée comme représentative pour la population générale française.

Les experts du CES VLEP ont également rapporté que le tabac augmente les concentrations urinaires de béryllium.

² Finnish Institute of Occupational Health / Institut finlandais de santé au travail

³ Deutsche Forschungsgemeinschaft / Fondation allemande de recherche

⁴ Pas de résultats concernant des dosages d'IBE pour le béryllium dans les enquêtes nationales françaises (ENNS et Esteban).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Anses recommande le suivi du béryllium urinaire comme indicateur biologique des expositions professionnelles au béryllium et à ses composés.

La valeur biologique de référence proposée pour le béryllium urinaire est une valeur inférieure à 7 ng.L⁻¹. Cette valeur de 7 ng.L⁻¹ correspond à la limite de détection de la méthode d'analyse utilisée dans l'étude belge de Hoet et al. (2013), seule étude retenue comme représentative de la population générale française. Cette valeur n'a pas pour objectif de protéger des effets sanitaires mais permet de mettre à disposition une aide à l'interprétation des niveaux d'exposition des travailleurs.

Par ailleurs, l'ANSES souligne que :

- le béryllium étant classé cancérogène de catégorie 1B selon la réglementation européenne, la substitution des substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) par des procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ;
- le béryllium est également classé comme sensibilisant cutané de catégorie 1 au titre de la réglementation européenne et que les conséquences d'une sensibilisation par contact cutané peuvent provoquer la survenue de pathologies immuno-allergiques générales particulièrement préoccupantes ;
- le principe « ALARA⁵» (aussi bas que raisonnablement possible) doit donc être appliqué.

Éléments d'information complémentaires pouvant être utiles aux gestionnaires des risques :

En 2005, l'estimation du nombre de salariés exposés au béryllium par l'INRS était comprise entre 9400 et 14 400⁶.

Dans la base de données du RNV3P⁷, 11 cas de béryllose imputés à l'exposition à des composés inorganiques du béryllium étaient enregistrés entre 2001 et 2007. L'actualisation de ces données permet d'identifier 12 cas supplémentaires de béryllose, enregistrés entre 2008 et 2016.

En 2016 en application du règlement REACh, le béryllium a fait l'objet d'une analyse de meilleure(s) option(s) de gestion des risques (RMOA) concluant à la nécessité de fixer une valeur limite d'exposition professionnelle harmonisée et de renforcer l'activité communautaire des inspecteurs du travail sur le respect de cette valeur limite. L'Etat membre évaluateur (Allemagne) envisage également la mise en œuvre d'une restriction de certains usages spécifiques⁸.

En 2017, le comité d'experts scientifiques en charge de la recommandation de valeurs limites d'exposition professionnelle (SCOEL⁹) a recommandé pour le béryllium et ses composés la fixation d'une VLEP-8-heures de 0,02 µg.m⁻³ et d'une valeur limite court terme de 0,2 µg.m⁻³. Il a également recommandé l'attribution d'une mention « sensibilisant » (pour les voies cutanée et

⁵ As Low As Reasonably Achievable

⁶ INRS. DMT notes de congrès. Recherche sur le béryllium : conférence internationale. Document pour le médecin du travail N°103. <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TD%20142>. Consulté le 05/12/2017

⁷ Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles

⁸ Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA). Site de dissémination des données d'enregistrement, <https://echa.europa.eu/documents/10162/c482868d-14c2-e92a-aaef-458125e3902b> Consulté le 07/12/2017

⁹ Scientific Committee for Occupational Exposure Limits / comité d'experts scientifiques en charge de la recommandation de valeurs limites d'exposition professionnelle

respiratoire). En matière de surveillance biologique du béryllium et de ses composés inorganiques, il a recommandé une BGV (Biological Guidance Value) de 40 ng.L⁻¹ pour le béryllium urinaire¹⁰.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Valeur limite biologique, indicateur biologique d'exposition, indicateur biologique d'effet, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, béryllium.

KEY WORDS

Biological limit value, biological indicator of exposure, biomarker of exposure, biomarker of effect, exposure levels, occupational, chemical agents, beryllium.

¹⁰ SCOEL. (2017). SCOEL/REC/175 beryllium and inorganic beryllium compounds. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for beryllium and inorganic beryllium compounds. European Commission. 53 p

Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

**Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la
recommandation de valeurs biologiques de référence pour le
béryllium et ses composés (CAS n° 7440-41-7)**

**Mission permanente VLEP
Saisine n° 2014-SA-0058**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à
des agents chimiques en milieu professionnel »**

Juillet 2017

Mots clés

Valeur limite biologique, indicateur biologique d'exposition, indicateur biologique d'effet, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, béryllium.

Keywords

Biological limit value, biological indicator of exposure, biomarker of exposure, biomarker of effect, exposure levels, occupational, chemical agents, beryllium.

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2014 - 2017)

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

Mme Caroline MARIE-DESVERGNE – Ingénieur chercheur (CEA Grenoble) – Compétences : Santé travail, surveillance biologique, IBE, biométrie, toxicocinétique.

Mme Nancy HOPF – Cheffe du Group Sciences d'Exposition, PhD en hygiène industrielle et environnementale (IST) – Compétences : Biométrie, hygiène du travail, toxicocinétique, IBE, biomarqueurs d'effets.

Mme Bénédicte LELIEVRE – Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique.

Mme Nolwenn NOISEL – Conseillère scientifique (Agence de santé et services sociaux, Canada) - Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie.

M. Jean-Paul PAYAN – Responsable du laboratoire de Toxicocinétique Expérimentale et d'Exposition Dermique (INRS) – Compétences : Toxicocinétique, toxicologie, modélisation.

M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier – (CHU Grenoble) – Compétences : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie, évaluation des expositions

M. Alain ROBERT – Responsable du laboratoire « Surveillance Biologique de l'exposition aux Substances Organiques (INRS) – Compétences : chimie, biométrie, IBE

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES «Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel» (2014-2017)

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

M. Stéphane BINET – Expert toxicologue à la direction scientifique (INRS) - Compétences : toxicologie.

Mme Irina CANU – Professeur associé à l'université de Lausanne, Institut universitaire romand de santé au travail - Compétences : Epidémiologie, toxicologie.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée – Compétences : Epidémiologie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie a démissionné le 13/09/2016.

Mme Perrine HOET – Professeur à l'université catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (Santé publique France, anciennement InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels, médecine.

Mme Anne MAITRE – Professeur des universités – praticien hospitalier (PU-PH) (CHU Grenoble) ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations » (faculté de médecine de Grenoble) – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle.

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue (CNRS) - Compétences : toxicologie ; également membre du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP ».

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE.

M. Frank RIVIERE – Médecin du travail (Service de santé des armées) – Compétences : médecine du travail, toxicologie.

M. Davy ROUSSET : Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique.

M. David VERNEZ – Directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IST); Professeur associé à l'Université de Lausanne– Compétences : Hygiène industrielle.

M. Raymond VINCENT – Retraité. Compétences : chimiste, métrologie des polluants.

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Dominique BRUNET

Mme Marie-Laure COINTOT¹

Mme Fatoumata SISSOKO

Mme Farida LAMKARKACH

Contribution scientifique

Mme Marie-Laure COINTOT¹

M. Gonzalo MOLINA-CANALES²

Mme Fatoumata SISSOKO

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX

¹ *Départ de l'Anses en janvier 2015*

² *Interne en médecine du travail*

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	8
Sigles et abréviations	21
Préambule	23
1 Résumé du profil toxicologique.....	25
2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause.....	27
2.1 Absorption	27
2.1.1 Pulmonaire	27
2.1.2 Cutanée	28
2.1.3 Digestive	29
2.2 Distribution	29
2.3 Métabolisation	30
2.4 Excrétion	30
3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique.....	32
3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles	32
3.1.1 Informations générales	33
3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition identifiés	35
3.1.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles	35
3.2 Indicateurs biologiques d'effet disponibles	36
3.2.1 Informations générales	37
3.2.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'effet identifiés	38
3.2.3 Choix des indicateurs biologiques d'effet identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles	38
4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés	42
4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié.....	42
4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié.....	42
4.2.1 Béryllium urinaire	42
4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats.....	46
4.4 Modalités de prélèvements	46

4.4.1 Moment du prélèvement.....	46
4.4.2 Méthode de prélèvement.....	47
4.4.3 Conservation, transport des prélèvements.....	47
5 Biométrie.....	48
6 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence ...	49
6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues.....	49
6.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu	50
6.3 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats	50
7 Conclusions de l'expertise collective.....	52
8. Références bibliographiques	53
Annexe 1 : Test de prolifération lymphocytaire (Be-LPT) sanguin	60
Annexe 2 : Données bibliographiques sur les corrélations entre les concentrations atmosphériques de béryllium et l'indicateur biologique d'effet Be-LPT	65
Annexe 3: Consultation publique	74
Annexe 4: Suivi des actualisations du rapport	75

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques de référence pour le béryllium

[CAS n°:7440-41-7]

Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) et du groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE).

Présentation de la question posée

L'Afsset, devenue Anses en juillet 2010, a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le béryllium. La France dispose à travers une circulaire³ de 1995 d'une valeur moyenne d'exposition (VME) pour le béryllium et ses composés de 0,002 mg.m⁻³.

La direction générale du travail a demandé à l'Agence de réévaluer cette valeur et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Cette saisine a été confiée au CES VLEP de l'Anses qui, en 2010, a rendu un rapport qui recommandait pour le béryllium et ses composés :

- une VLEP-8h pragmatique de 0,01 µg.m⁻³;
- d'attribuer la mention « peau ».

L'Anses a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour le béryllium et ses composés afin d'établir la pertinence de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs en plus d'une VLEP et l'établissement de valeurs limites biologiques pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenu.

Contexte scientifique

Le suivi biologique des expositions en milieu professionnel s'est imposé comme une méthode complémentaire à la métrologie atmosphérique pour l'évaluation des expositions à des agents chimiques. La surveillance biologique permet d'évaluer l'exposition d'un travailleur en intégrant toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube

³ Circulaire du 12 janvier 1995 modifiant et complétant la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

digestif). Elle est plus particulièrement pertinente lorsque les substances ont un effet systémique et :

- lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption ;
- et/ou lorsque le polluant est cumulatif ;
- et/ou lorsque les conditions de travail (équipements de protection individuelle, différences interindividuelles de la ventilation respiratoire...) déterminent d'importantes différences de dose interne que la métrologie atmosphérique ne prend pas en compte.

En France, le code du travail dans le cadre de la prévention du risque chimique en milieu professionnel prévoit le recours à la surveillance biologique des expositions et aux valeurs limites biologiques.

Définitions du CES VLEP

Indicateur biologique d'exposition (IBE) : c'est la substance mère, ou un de ses métabolites, dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE. Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à cette définition dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle.

Valeur limite biologique (VLB) : c'est la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition pertinents.

En fonction des données disponibles, les valeurs limites biologiques recommandées n'ont pas la même signification :

- si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une relation dose/réponse, les valeurs limites biologiques (VLB) seront construites sur la base de données sanitaires (absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux de risque pour les substances cancérigènes sans seuil) ;
- en l'absence de telles données, pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera calculée sur la base de la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est exposé à la VLEP-8h. Pour les substances cancérigènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Ces dernières valeurs ne garantissent pas de l'absence d'effets sanitaires, mais visent à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Le CES VLEP recommande également, lorsque cela est possible, des valeurs biologiques de référence (VBR). Elles correspondent à des concentrations retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'exposition) ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'effets).

Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. L'agence

a également mandaté le groupe de travail (GT) « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » pour cette instruction.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Description de la méthode

Un rapporteur au sein de ce GT a été mandaté par l'Agence pour la réalisation d'un rapport de synthèse sur les indicateurs biologiques d'exposition et la recommandation de valeurs limites biologiques (VLB) et de valeurs biologiques de référence pour le ou les IBE retenus comme pertinents. Deux agents de l'Anses ont également contribué à ce rapport.

Le rapport de synthèse relatif aux IBE du béryllium est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2015. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Toxline, HSDB, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect. Le rapporteur a réévalué les articles source ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'il l'a estimé nécessaire ou que le CES lui en a fait la demande.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 11/10/2016.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 31/03/2017 au 31/05/2017. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (mandat 2014 - 2017) qui a adopté cette version finalisée le 03 juillet 2017.

Résultat de l'expertise collective

Introduction

Les articles scientifiques retenus pour l'évaluation des données de suivi biologique du béryllium ont été recensés à partir des mots clés suivants : « beryllium », « biomarker », « biomonitoring », « biological monitoring », « urine », « blood », « occupational », « beryllium lymphocyte proliferation test », « analysis method », en limitant la recherche aux données chez l'Homme.

Données de toxicocinétique

Bien que l'inhalation soit la voie principale d'exposition chez les travailleurs, aucune donnée quantitative n'est disponible dans la littérature consultée sur la fraction d'absorption (ATSDR 2002 ; IARC 1993 ; IARC 2012 ; US EPA 1998).

Toutefois certains paramètres tels que la taille des particules, leur forme et leur solubilité influencent l'absorption pulmonaire. La solubilité des particules de béryllium et de ses composés est influencée aussi bien par leur propre composition chimique que par les caractéristiques des fluides tapissant les voies respiratoires. Chez l'animal, la clairance pulmonaire des composés insolubles semble plus lente que celle des composés solubles (cf. chapitre 2.4).

Les particules de béryllium les plus fines peuvent traverser la peau et les muqueuses et entraîner une sensibilisation, mais le rôle de l'exposition par voie cutanée dans l'apparition d'une atteinte pulmonaire n'est pas clair.

L'IRSST (2012a) rapporte que le béryllium est très peu absorbé par la voie gastro-intestinale. La quantité absorbée qui dépend de la dose et de la solubilité des composés est limitée par la formation de phosphates de béryllium insolubles dans l'intestin. Après l'inhalation de béryllium, une partie du composé inhalé est transportée dans la voie digestive par le système mucociliaire et/ou par déglutition de la partie insoluble déposée dans les voies respiratoires supérieures.

Le béryllium absorbé est distribué dans le corps par des protéines plasmatiques sous forme de phosphate colloïdal. Le béryllium peut être soit adsorbé ainsi sur des protéines plasmatiques (pré-albumine ou immunoglobulines chez l'Homme), soit fixé sur la membrane des lymphocytes. A court terme, le béryllium s'accumule dans le foie, particulièrement lors d'exposition significative. À long terme, le béryllium est surtout retrouvé dans les nœuds lymphatiques et dans les os (site de stockage final du béryllium). Les composés les plus solubles sont distribués dans le foie, les nœuds lymphatiques abdominaux, la rate, le cœur, les muscles, la peau et les reins. Les composés les moins solubles restent au niveau des poumons et des ganglions pulmonaires.

Le béryllium et ses composés ne sont pas métabolisés. Dans les poumons, seuls les sels solubles de béryllium sont partiellement transformés en des formes moins solubles (IRSST 2012a ; INRS 2006 ; IPCS 2001) comme le phosphate de béryllium (ATSDR 2002 ; OEHHA 2003). Les composés de béryllium insolubles sont assimilés par des phagocytes et peuvent être ionisés par des myéloperoxydases (IPCS 2001).

Chez l'Homme, il existe peu de données sur l'élimination du béryllium suite à une exposition par inhalation.

Les données expérimentales chez l'animal (rats et hamsters) montrent que l'élimination de l'oxyde de béryllium est biphasique avec une première phase lente (quelques mois) et une deuxième phase encore plus lente (plusieurs années) (Sanders et al. 1975 ; Rhoads et Sanders, 1985). Cette élimination dépend aussi de la forme physique de l'oxyde de béryllium qui influe sur sa solubilité (qui diminue lorsque la température de calcination augmente) selon les résultats d'une étude chez le chien (Finch et al. 1990). Les composés de béryllium les moins solubles seraient éliminés plus lentement que les composés solubles.

Choix des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet

Indicateurs biologiques d'exposition

Pour le béryllium et ses composés, plusieurs IBE ont été identifiés dans la littérature notamment le béryllium sanguin et le béryllium urinaire.

Le dosage du béryllium dans le tissu pulmonaire est également décrit mais ne peut être considéré comme un IBE pertinent à retenir pour une surveillance biologique des expositions professionnelles en raison de son caractère invasif.

Le béryllium dans le condensat d'air exhalé (EBC)⁴ existe comme IBE, mais très peu de données sont disponibles. Dans une étude récente « exposé-non exposé » de Hulo et al. 2016, le béryllium a été mesuré dans l'EBC de travailleurs issus du secteur de l'aluminerie (n=30). Les auteurs rapportent que les concentrations de béryllium dans l'EBC sont corrélées à l'indice d'exposition cumulée au béryllium (IEC)⁵. Des études ultérieures sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Cet indicateur ne sera pas discuté ici.

Concernant le béryllium sanguin, il n'a pas été identifié dans la littérature d'élément permettant de relier les concentrations sanguines de béryllium avec les concentrations atmosphériques et encore moins avec la survenue d'effet sur la santé. Ainsi il n'a pas été jugé pertinent de recommander cet IBE dans le cadre du suivi biologique des expositions professionnelles au béryllium.

Plusieurs études décrivent la relation entre les concentrations urinaires et les concentrations atmosphériques de béryllium. Par ailleurs, certaines études de terrain rapportent seulement des informations qualitatives. Une augmentation des concentrations urinaires de béryllium associée à une augmentation de sa concentration atmosphérique est observée en milieu de travail. **Ainsi, le béryllium urinaire semble à ce stade un IBE pertinent pour le suivi biologique des expositions professionnelles au béryllium.**

Indicateurs biologiques d'effet

Historiquement, l'objectivation d'effet sur la santé du béryllium passe par la réalisation du test de transformation lymphocytaire au béryllium (Be-LPT).

Le Be-LPT sanguin est un test *in vitro* utilisé comme indicateur d'une sensibilisation au béryllium. En dépit de son intérêt potentiel pour le dépistage, le diagnostic et la prévention de la béryllose, la question de la validité de ce test a été abordée par plusieurs auteurs. Les résultats concernant la sensibilité du Be-LPT sont très variables (de 38% à 100%) et aucune donnée ne permet de déterminer sa spécificité. Sa valeur prédictive positive semble peu élevée et pourrait être estimée à environ 50% pour la sensibilisation au béryllium mais 25% pour la CBD⁶ (INSPQ 2004 b). Plusieurs études signalent une importante variabilité intra et inter-laboratoires du test. Par ailleurs, ce type de test peut produire des résultats faux-négatifs (Kreiss et al. 1997, Deubner et al. 2001b, Maier 2001, Stange et al. 2004, Pott et al. 2005, Schuler et al. 2005). Il n'existe aucun test de confirmation de la sensibilisation si ce n'est des Be-LPT successifs ou encore la conversion d'une sensibilisation en béryllose chronique (INRS 2005).

Le BAL-Be-LPT est un test de prolifération lymphocytaire effectué sur le liquide bronchoalvéolaire prélevé par lavage bronchique. Étant donné son caractère invasif, ce test n'est généralement utilisé que sur des patients ayant obtenu deux résultats positifs au Be-LPT sanguin ou encore présentant des radiographies pulmonaires anormales. Combinés à l'application d'autres techniques de diagnostic telles que l'évaluation clinique, les tests de fonction respiratoire, la scintigraphie et la biopsie pulmonaire le BAL-Be-LPT sert à confirmer le diagnostic de CBD (INSPQ 2004b).

⁴ Exhaled breath condensate

⁵ Obtenu en sommant les produits du nombre d'années à réaliser une tâche par la concentration moyenne d'exposition en béryllium de cette tâche

⁶ Chronic beryllium disease

En conclusion compte-tenu de l'absence de données permettant de déterminer sa spécificité, de la variabilité des résultats concernant sa sensibilité, de sa valeur prédictive positive peu élevée et des variabilités intra et inter-laboratoires, le Be-LPT sanguin ne peut pas être recommandé comme biomarqueur pour le suivi biologique des expositions professionnelles au béryllium.

Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

NOM	BERYLLIUM URINAIRE
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<p>- <u>Etudes de terrain</u> :</p> <p>Stiefel et al. 1980 Exposition atmosphérique <8 ng.m⁻³ (poussières de chlorure de béryllium) Béryllium urinaire ≈ 3,6 ng.g⁻¹ soit 3,6 µg.L⁻¹</p> <p>Wegner et al. 2000 Exposition atmosphérique <0,4-20 µg.m⁻³ Béryllium urinaire : Moyenne 0,13 ± 0,12 µg.L⁻¹ (Médiane 0,09 µg.L⁻¹) Début de poste (DP) Béryllium urinaire Moyenne : 0,08 ± 0,07 µg.L⁻¹ (Médiane 0,03 µg.L⁻¹) Fin de poste (FP)</p> <p>Apostoli et Schaller 2001 Exposition usine d'acier (four): 0,11 (Médiane) [0,03-0,18] µg.m⁻³ Béryllium urinaire : Médiane (intervalle) : 0,09 µg.L⁻¹ [<0,03-0,45] µg.L⁻¹ (FP)</p> <p>Exposition usine d'acier (fonderie): 0,025 (Médiane) [0,02-0,05] µg.m⁻³ Béryllium urinaire : Médiane (intervalle) : 0,06 µg.L⁻¹ [<0,03-0,40] µg.L⁻¹ (FP)</p> <p>Exposition Alliage Cu-Be (fonderie) : 0,2 (Médiane) [0,1-0,9] µg.m⁻³ Béryllium urinaire : Médiane (intervalle) : 0,125 µg.L⁻¹ [<0,03-0,54] µg.L⁻¹ (FP)</p> <p>Exposition Alliage Cu-Be (four): 0,4 (Médiane) [0,04-0,8] µg.m⁻³ Béryllium urinaire : Médiane (intervalle) : 0,25 µg.L⁻¹ [<0,03-0,49] µg.L⁻¹ (FP)</p>
Facteur de conversion	<p>Poids moléculaire béryllium = 9,012 g.mol⁻¹ Poids moléculaire créatinine = 113,12 g.mol⁻¹ 1 µg.L⁻¹ = 0,111 µmol.L⁻¹ 1 µmol.L⁻¹ = 9,012 µg.L⁻¹ 1 µg.g⁻¹ créatinine = 12,55 µmol.mol⁻¹ de créatinine</p>
Concentration dans la population générale ⁷	<p>Québec (n=318 personnes en population générale) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Médiane : <0,05 µmol.L⁻¹ soit 0,45 µg.L⁻¹ (ajustée sur la densité urinaire de 1,024 g.mL⁻¹ (INSPQ 2004a). <p>USA</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ NHANES⁸ (n=2848 personne en population, générale) P95⁹ <0,072 µg.L⁻¹, de 2009 au 2010 (CDC 2015). <p>SCOEL</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ BGV : 0,04 µg.L-1 (moment de prélèvement indifférent) (document draft de 2016) <p>Allemagne</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ La Commission MAK en Allemagne indique une concentration de 0,05 µg.L⁻¹ comme valeur BAR¹⁰ (DFG 2016). ○ 100% < Limite de quantification (LOQ) (LOQ = 0,009 µg.L⁻¹), P95 <0,009 µg.L⁻¹; (n=87) adultes (Heitland et al. 2006a). ○ Moyenne <0,06 µg.L⁻¹ (limite de détection), (n=34) (Wegner et al. 2000).

⁷

ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95ème percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

⁸ National Health and Nutrition Examination Survey

⁹ 95ème percentile

¹⁰

Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte ; Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée.

	<p>Royaume-Uni</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Moyenne 0,0116 µg.L⁻¹ (0,20 µmol.mol⁻¹ créatinine), P90¹¹ 0,02 µg.L⁻¹ (0,35 µmol.mol⁻¹ créatinine), (n=62) (Morton et al. 2011) ○ P95 = 0,0116 µg.L⁻¹, (n= 132) (Morton et al. 2014) <p>Italie :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Moyenne <0,03 µg.L⁻¹ (limite de détection), (n=30) (Apostoli et Schaller 2001). ○ Moyenne 0,4 µg.L⁻¹ (<0,02-0,82), (n = 579) (Minoia et al. 1990) <p>Belgique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ P95 < 0,007 µg.L⁻¹ (Limite de détection), (n=1022 adultes) (Hoet et al. 2013) <p>Finlande</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ URL (limite supérieure de référence 15 nmol/l (0,13 µg.L⁻¹) (FIOH 2015) 	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA – ACGIH (BEI)	Non déterminé (ND)
	Québec – IRSST	ND (IRSST 2012b)
	Finlande – FIOH	BAL : Fin de poste, fin de semaine sans valeur définie
	Allemagne – DFG	Béryllium et ses composés inorganiques: EKA ¹² : La Commission allemande propose que le béryllium urinaire soit mesuré en fin de poste de travail, ou après plusieurs postes de travail en cas d'exposition de longue durée, mais sans établir de valeur chiffrée vEKA (lors d'une exposition au béryllium et ses composés inorganiques) (DFG 2016). BAT : ND
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	France : ND (INRS 2003, révisé en 2015). Suisse (VBT) : ND UK (BMGV) : ND (HSE 2005) SCOEL : ND.

Etude de la relation entre les concentrations d'IBE et les effets sanitaires

Bien que le béryllium soit considéré comme un agent cancérigène (groupe 1) par le CIRC (IARC 2012), il n'a pas été possible de relier cet effet aux indicateurs biologiques d'exposition.

La détermination de la concentration de béryllium dans l'air s'effectue usuellement à l'aide d'une méthode classique d'hygiène du travail, alors que l'analyse du béryllium dans l'urine ou le sang n'est pas une méthode couramment utilisée pour l'évaluation de l'exposition au béryllium. Ceci s'explique par le manque de méthodes analytiques suffisamment sensibles pour détecter le béryllium dans des matrices biologiques jusqu'à il y a une dizaine d'années.

Selon le rapport de l'ATSDR (2002), la variabilité des données sur l'excrétion urinaire du béryllium en fait un test peu utile. Plus récemment, l'IRSST (2012b) indique que les connaissances actuellement disponibles ne permettent pas d'établir clairement les relations existantes entre les concentrations urinaires ou sanguines de béryllium et les niveaux de béryllium dans l'air ou les effets sur la santé. Ainsi, les études réalisées ces quinze dernières

¹¹ P90 : 90ème percentile

¹² EKA = *Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe* (Equivalents d'exposition pour les substances cancérigènes en milieu de travail)

années ont principalement utilisé le Be-LPT pour évaluer les effets sur la santé, et ont établi une relation entre cet indicateur biologique d'effet et l'exposition environnementale.

Etude des corrélations entre les concentrations urinaires de béryllium et les concentrations atmosphériques

n	Concentration atmosphérique ambiant ($\mu\text{g.m}^{-3}$)	Concentration urinaire (LOD)	Equation de corrélation	Concentration urinaire de béryllium pour une exposition à la VLEP-8h (10 ng.m^{-3})	Référence
8	< 8 ng.m^{-3} (poussières de chlorure de béryllium)	3,6 ng.g^{-1} soit 3,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (8 sujets) ¹³ soit 3,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (LOD : 0,05 $\mu\text{g.L}^{-1}$)	- Graphique caractérisant la relation entre la concentration de béryllium dans l'air et dans l'urine élaboré par ATSDR 2002 Aucune valeur rapportée $y = 0.3988 x + 0.8318$ $R^2 = 0.9859$	~ 5 ng.g^{-1}	Stiefel et al. 1980
	Non renseignée (NR) (poussières de béryllium)	NR	$y = 0.0943 x + 0.58$ $R^2 = 0.9417$	~ 1,5 ng.g^{-1}	Zorn et al. 1986
24	Médiane [min – max] 0,11 [0,03-0,18] et 0,025 [0,02-0,05] $\mu\text{g.m}^{-3}$ dans usines d'acier	Médiane [min – max] 0,09 [<0,03-0,45] et 0,06 [<0,03-0,40] $\mu\text{g.L}^{-1}$ dans usines d'acier (fin de poste) (14 et 10 sujets)			
21	Médiane [min – max] 0,4 [0,04-0,8] et 0,2 [0,1-0,9] $\mu\text{g.m}^{-3}$ dans usines d'alliage de béryllium et de cuivre (Alliage Cu-Be)	Médiane min – max] 0,25 [<0,03-0,49] et 0,125 [<0,03-0,54] $\mu\text{g.L}^{-1}$ dans usines d'alliage de béryllium et de cuivre (fin de poste) (12 et 9 sujets) (LOD : 0,03 $\mu\text{g.L}^{-1}$)	$y = 0.000513 x + 0.036$ $R^2 = 0.991$ ¹⁴	~ 0,04 ng.g^{-1}	Apostoli et Schaller 2001
27	<0,4-20 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pendant >4h/jour par semaine, exposition à long terme (béryllium)	Médiane Moyenne Ecart-type 0,09 0,13±0,12 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (début de poste) (27 sujets) 0,03 0,08±0,07 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (fin de poste) (27 sujets) (LOD : 0,06 $\mu\text{g.L}^{-1}$)	-	-	Wegner et al. 2000

¹³ 8 sujets exposés à des quantités inférieures à 8 ng Be.m^{-3} de BeCl_2 , pendant 4-6 heures par jour pendant 10 jours

¹⁴ A partir des médianes de 4 zones de travail

Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Le rapport d'expertise collective du CES VLEP sur le béryllium et ses composés propose une VLEP-8h pragmatique de $0,01 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Cette VLEP-pragmatique est basée sur un autre effet que le cancer pulmonaire, la béryllose chronique (car les données scientifiques disponibles au moment de la rédaction du rapport sur la cancérogénicité du béryllium et de ses composés étaient insuffisantes pour mener une démarche d'évaluation quantitative de risque sanitaire).

Aucune étude chez l'Homme en milieu professionnel ne met en relation des concentrations urinaires de béryllium et la survenue d'effets sanitaires (notamment les effets cancérogènes et la béryllose chronique).

Béryllium urinaire

Des relations entre les concentrations urinaires de béryllium et les concentrations atmosphériques de béryllium peuvent s'observer. Toutefois, en raison de leur nombre limité et des divergences importantes entre les études, elles ne permettent pas l'élaboration de valeur limite biologique. Des études ultérieures sont nécessaires pour mieux définir ces relations.

Par ailleurs, aucune étude depuis 2001 n'a évalué la relation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de béryllium en milieu professionnel. Malgré l'amélioration des méthodes de détection urinaires, l'absence de données épidémiologiques ne permet pas à ce jour de recommander de valeur limite biologique.

Ainsi, à défaut de pouvoir recommander une valeur limite biologique, une valeur biologique de référence peut être proposée.

Proposition de valeurs biologiques de référence

Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de béryllium sur de grands effectifs en population générale¹⁵.

Dans l'étude belge de Hoet et al. 2013 réalisée chez 1022 sujets la valeur pour le 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations urinaires des sujets est inférieure à la limite de détection de $7 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$.

Des données récentes rapportent des limites de détection plus basses. Une étude de Devoy et al. 2013 décrit notamment une méthode de dosage (analyse par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif) permettant d'atteindre une limite de détection de $0,6 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$. Les données de cet article ne permettent toutefois pas d'en tirer des informations sur les valeurs de béryllium urinaire en population générale.

Utilisant la même méthode de dosage, Morton et al. 2014 ont réalisé une étude chez 132 sujets adultes non exposés professionnellement au béryllium et résidant au Royaume-Uni. Les auteurs rapportent une limite de quantification de $0,6 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ et évalue un 95^{ème} percentile à $11,6 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$. L'utilité de cette étude est limitée par le fait que l'échantillon n'est pas jugé représentatif de la population générale par les auteurs.

Le CES VLEP recommande comme VBR une valeur inférieure à $7 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, la valeur de $7 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ correspondant à la limite de détection de la méthode d'analyse utilisée dans l'étude de Hoet et al de 2013, seule étude considérée comme représentative pour la population générale française.

¹⁵

Pas de résultats concernant des dosages d'IBE pour le béryllium dans les enquêtes nationales françaises (ENNS et Esteban).

Conclusions de l'expertise collective

Les valeurs biologiques proposées pour le suivi de l'exposition du béryllium et de ses composés sont :

Béryllium urinaire :

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h	Aucune
Valeur biologique de référence	Inférieure à 7 ng.L ⁻¹

Modalité de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats

Morton et al. (2011) ont observé que les concentrations urinaires de béryllium provenant d'échantillons urinaires prélevés en fin de poste et en fin de semaine chez les travailleurs d'une fonderie d'aluminium étaient 47% plus élevées qu'en début de semaine, avec une augmentation des valeurs moyennes de 4,1 ng.L⁻¹ à 6,1 ng.L⁻¹.

Du fait de l'incertitude des données de toxicocinétique aucun moment de prélèvement ne peut être recommandé. Toutefois le FIOH et la DFG recommandent d'effectuer le prélèvement en fin de poste et fin de semaine.

Pour éviter les contaminations, il est recommandé en général d'effectuer le prélèvement en dehors des locaux de travail après une douche ou s'être lavé les mains et le méat urétral, et après un changement de vêtements (FIOH 2015, INRS 2003 rév. 2015).

Selon les bonnes pratiques de conservation des échantillons biologiques, l'échantillon est à stocker dans un réfrigérateur.

Le tabac augmente les concentrations urinaires de béryllium (IRSST 2012b, INRS 2003 rév. 2015). Une étude de Morton et al. (2011) montre que les travailleurs qui fument ont des niveaux de béryllium urinaire 37% plus élevés que ceux qui ne fument pas. Les auteurs ont remarqué que cet effet pourrait se traduire par un transfert main-bouche de béryllium ou par le fait que les cigarettes pourraient contenir du béryllium.

Comme rapporté par ATSDR (2002), Reeves et al. (1986) ont mesuré 0,47-0,74 µg de béryllium par cigarette dans trois paquets de cigarettes de marques allemandes différentes et 2-10% de béryllium dans la fumée de cigarette.

Biométrie**BERYLLIUM URINAIRE**

Contrôle qualité interlaboratoire

University Erlangen-Nuremberg (Allemagne) : G-EQUAS

Technique d'analyse	Limite de détection Limite de quantification	Fidélité	Justesse	Etalon de référence	Référence bibliographique
Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (ICP-MS)	0,007 µg.L ⁻¹ 0,05 µg.L ⁻¹	C _v <10%	Non renseigné		UCL, 2013
	0,002 µg.L ⁻¹ 0,006 µg.L ⁻¹			Yttrium et germanium	Morton et al. 2011
	0,0006 µg.L ⁻¹	Non renseigné		germanium	Morton et al. 2014*
	0,009				Heitland et al. 2006a
	0,03				Apostoli et Schaller 2001

C_v = coefficient de variation

* participe à un contrôle de qualité inter-laboratoire (G-EQAS).

Date de validation de la synthèse par le comité d'experts spécialisé : 03 juillet 2017

RAPPORT

d'expertise collective

Sigles et abréviations

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
Be	Béryllium
BeS	Sensibilisation au Béryllium
Be-LPT	Test de transformation lymphocytaire au Béryllium
CBD	Chronic beryllium disease
CES	Comité d'Experts Spécialisé
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
DP	Début de poste
DS	Début de semaine
DSFP	Début de semaine et fin de poste
EBC	Exhaled Breath Condensate (condensat d'air exhale en français)
EKA	Expositionsäquivalente für Krebserzeugende Arbeitsstoffe
FP	Fin de poste
FS	Fin de semaine
FSDP	Fin de semaine et début de poste
FSFP	Fin de semaine et fin de poste
GT	Groupe de travail
IBE	Indicateur biologique d'exposition
IEC	Indice d'exposition cumulée
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité (France)
IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
LBA	Liquide de lavage broncho_alvéolaire
LOAEL	Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)
LOD	Limite de détection (limit of detection en anglais)
LOQ	Limite de quantification (limit of quantification en anglais)
MA	Moyenne arithmétique
Med	Médiane
MG	Moyenne géométrique
MSFP	Milieu de semaine et fin de poste
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level; dose maximale sans effet néfaste observé
OSHA	Occupational Safety and Health Agency
PM	Poids moléculaire
ppm	Parties par millions
PST	Plan Santé au Travail
SCOEL	Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques en français)
VBR	Valeur biologique de référence
VLB	Valeur limite biologique
VLCT	Valeur limite court terme
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VME	Valeur moyenne d'exposition



Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

La recommandation d'un suivi biologique de certaines substances en milieu professionnel et des valeurs biologiques associées à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) fait partie de cette mission. En fonction de l'agent chimique considéré et des données scientifiques disponibles les valeurs biologiques recommandées n'ont pas la même portée.

Une **valeur limite biologique** (VLB) correspond à la valeur limite pour les indicateurs biologiques jugés pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail.

Pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera déterminée au mieux à partir d'une relation avec un effet jugé critique (VLB basée sur un effet sanitaire). L'effet sanitaire sera le plus souvent celui à partir duquel la VLEP-8h a été établie. A défaut, la valeur sera donnée par la concentration moyenne correspondant à une exposition à la VLEP-8h dans l'examen de la corrélation directe entre la concentration de l'IBE et la concentration atmosphérique de la substance étudiée (VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h).

Dans le cas des substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet, lorsque l'information scientifique disponible permet de faire une évaluation quantitative de risque, les VLB seront exprimées sous forme d'une échelle de 3 concentrations correspondant aux excès de risque individuel (ERI) 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} (VLB basées sur des niveaux de risque). Pour les substances cancérogènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Elles n'auront pas pour objectif de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas d'effet sanitaire, mais permettront aux préventeurs de disposer d'outils afin de limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Les **valeurs biologiques de référence** (VBR) peuvent être définies sur la base de valeurs retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée. Ces valeurs ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition et/ou d'effet mesurés chez des professionnels exposés. Les VBR, pour les indicateurs biologiques d'exposition sont construites préférentiellement à partir de données de population générale (imprégnation hors de toute exposition professionnelle à l'agent chimique considéré). D'autre part, les VBR, pour les indicateurs biologiques d'effet sont construites préférentiellement à partir de données de professionnels non exposés au polluant considéré (caractéristiques physiologiques similaires à la population cible).

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des IBE retenus sont également renseignées. L'objectif n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes

analytiques (limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...).



1 Résumé du profil toxicologique

Identification de la substance

Nom	Numéro CAS	N° EINECS	Formule brute	Solubilité
Béryllium	7440-41-7	231-150-7	Be	Insoluble dans l'eau et les solvants organiques, soluble dans les solutions acides et basiques.
Oxyde de béryllium	1304-56-9	215-133-1	BeO	Insoluble dans l'eau et les solvants organiques.
Chlorure de béryllium	7787-47-5		BeCl ₂	Très soluble dans l'eau: 151 g.L ⁻¹ à 20°C. Soluble dans l'alcool, l'éther, le disulfure de carbone, la pyridine. Insoluble dans l'acétone, le toluène.
Fluorure de béryllium	7787-49-7		BeF ₂	Très soluble dans l'eau. Soluble dans l'acide sulfurique. Peu soluble dans l'éthanol.
Hydroxyde de béryllium	13327-32-7		Be(OH) ₂	Légèrement soluble dans l'eau : 3,44 mg/l. Soluble dans les solutions concentrées chaudes d'acides ou de soude.
Nitrate de béryllium	13597-99-4		Be(NO ₃) ₂	Très soluble dans l'eau.
Sulfate tétrahydraté de béryllium	7787-56-6		Be SO ₄ , 4H ₂ O	Très soluble dans l'eau 391 g.L ⁻¹ à 20°C.

(D'après Anses 2010)

Les données décrites ci-dessous proviennent du rapport d'expertise collective de l'Anses de 2010. Elles sont complétées par des éléments issus d'un document INRS de 2005.

Toxicité aiguë

Chez l'Homme, les intoxications aiguës ou subaiguës, liées essentiellement à l'inhalation d'aérosols solides ou liquides, se caractérisent avant tout par des troubles respiratoires. Ceux-ci sont plus ou moins importants selon le type d'exposition et le composé en cause. Le béryllium métal est moins irritant que ses sels ou son oxyde. Les manifestations cliniques observées sont : des irritations rhino-pharyngées, parfois trachéo-bronchiques mais également des broncho-pneumopathies aiguës, avec dyspnée importante, toux, douleurs rétro-sternales et atteinte de l'état général (fièvre modérée, asthénie). L'évolution est généralement favorable en trois à quatre mois mais des complications sont possibles (œdème aigu ou fibrose pulmonaires). Des cas mortels ont été signalés.

Irritation

L'exposition à un brouillard de composé soluble, particulièrement de fluorure, peut entraîner des troubles oculaires.

Sensibilisation

Une dermatose de contact apparaît en quelques semaines. Les lésions sont initialement érythémateuses ou papulovésiculeuses. Elles évoluent ensuite vers un granulome sous-cutané ou une nécrose à cicatrisation lente. Des dermatoses allergiques peuvent apparaître après seulement quelques semaines d'exposition.

Toxicité chronique

La béryllose est une maladie professionnelle reconnue au titre du tableau n°33 des maladies professionnelles. Il s'agit d'une maladie respiratoire chronique qui peut se développer pour des expositions très faibles (y compris inférieures à la VLEP) chez des personnes sensibilisées au béryllium. Le tableau clinique de cette pneumoconiose est quasi identique à celui de la sarcoïdose. Quelques mois à plusieurs années suivant l'exposition, apparaissent des symptômes comme toux, dyspnée, douleur thoracique et altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement). Ces signes fonctionnels sont secondaires au développement d'une atteinte granulomateuse au sein du parenchyme pulmonaire, et sur le point de vue fonctionnel respiratoire, d'un syndrome restrictif ou d'un syndrome mixte et éventuellement d'une diminution de la DLCO (mesure de la capacité de transfert du monoxyde de carbone). Les critères diagnostiques précis de la béryllose chronique ou chronic beryllium disease (CBD) ont été définis par l'American thoracic society en Juin 2014 (Balmes et al. 2014). Le mécanisme physiopathologique précis de la CBD demeure cependant peu clair à nos jours.

La CBD serait de nature immunologique résultant d'une sensibilisation au béryllium. Celle-ci a été suggérée par le test de prolifération lymphocytaire (BeLPT) dont la fiabilité et la valeur prédictive demeurent incertaines.

Génotoxicité

Les composés solubles du béryllium sont génotoxiques *in vitro*. Des effets positifs ont également été obtenus *in vivo* avec le chlorure de béryllium.

Cancérogénicité

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence un excès de mortalité par cancer pulmonaire chez les travailleurs (notamment de la production) exposés au béryllium et ses composés. Sur la base des données disponibles, le CES VLEP a conclu que le béryllium est un agent cancérogène sans seuil chez l'Homme (cancers pulmonaires) (Anses 2010).

Les études expérimentales chez l'animal indiquent que le béryllium est un cancérogène pulmonaire par inhalation à des concentrations faibles avec un effet variable selon l'espèce.

2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause

Les données sont essentiellement des données humaines ; lorsqu'elles ne le sont pas, ceci est précisé dans le texte.

2.1 Absorption

2.1.1 Pulmonaire

Bien que l'inhalation soit la voie principale d'exposition chez les travailleurs, aucune donnée quantitative n'est disponible dans la littérature consultée sur la fraction d'absorption (ATSDR 2002 ; IARC 1993 ; IARC 2012 ; US EPA 1998).

Toutefois certains paramètres tels que la taille des particules, leur forme et leur solubilité influencent l'absorption pulmonaire. La solubilité des particules de béryllium et de ses composés est influencée aussi bien par leur propre composition chimique que par les caractéristiques des fluides tapissant les voies respiratoires. Chez l'animal, la clairance pulmonaire des composés insolubles semble plus lente que celle des composés solubles (cf. chapitre 2.4).

Des études *in vitro* de dissolution du béryllium et de ses composés dans le fluide épithélial des voies respiratoires et dans le fluide phagolysosomal fournissent des informations sur leur biodisponibilité relative (quantité dissoute et disponible pour l'absorption). Hart et Pittman (1980) ont observé *in vitro* que les composés de béryllium insolubles étaient incorporés plus efficacement que les composés solubles dans les macrophages alvéolaires. Ces éléments suggèrent l'implication de la phagocytose.

Selon Stefaniak et al. (2006), la constante de dissolution¹⁶ du béryllium métallique en poudre et des particules¹⁷ provenant du fourneau à arc d'une usine d'alliage de cuivre-béryllium (sous forme d'aérosols) était plus élevée que les constantes observées pour des matériaux constitués uniquement d'oxyde de béryllium (monoconstituant). Stefaniak et al. (2011a) ont mesuré la constante de dissolution de 17 composés de béryllium peu solubles dans du fluide phagolysosomal artificiel de macrophage (pH = 4,5). Les matières associées à une prévalence élevée de béryllose (secteur de la transformation primaire et usinage frittés) avaient généralement un taux de dissolution plus élevé (10^{-7} - 10^{-8} g.cm⁻² j⁻¹) que les matières non associées avec une prévalence élevée de béryllose (usines de céramique, oxyde de béryllium). Ces auteurs ont également étudié la solubilisation de 17 matières contenant du béryllium (minéraux, hydroxyde, métal, oxyde, alliages et produits intermédiaires) dans du fluide artificiel de revêtement de l'épithélium des voies respiratoires. Après 7 jours, le maximum de la solubilisation était de 11,78% (pour de la poussière provenant d'une fonderie de béryl), mais pour la plupart des matières elle était <1%. Les demi-vies de dissolution calculées variaient de 30 jours (matière provenant d'un fourneau de réduction) à 74 000 jours (hydroxyde) (Stefaniak et al. 2012).

Strupp (2011), en étudiant la dissolution d'une poudre de béryllium métallique industrielle immergée dans du fluide lysosomal artificiel pendant 28 jours, a observé que la proportion en masse de béryllium dissoute était de 32,60% ± 1,40%. La masse de béryllium (sous forme de poudre) dissoute dans du fluide artificiel de revêtement de l'épithélium des voies respiratoires était de 0,57% ± 0,20%

¹⁶ mesurée dans un fluide phagolysosomal artificiel de macrophage (pH = 4,5 ; solution tampon de phtalate acide de potassium)

¹⁷ Oxydes de cuivre (Cu₂O et CuO) et Oxyde de béryllium (BeO)(multiconstituant)

Bien que l'identification du béryllium dans les urines, le sang et les tissus de travailleurs exposés puisse confirmer une pénétration systémique du béryllium après inhalation (Stiefel et al. 1980 ; Zorn et al., 1986 ; etc.), en pratique la corrélation entre ces doses internes et la quantité inhalée est mal documentée. D'autre part, le béryllium retenu dans le secteur pulmonaire, qui chez l'humain est présumé persister plusieurs années même après arrêt de l'exposition (ATSDR 2002 ; Sawyer 2005), est probablement à l'origine des effets biologiques à long terme.

2.1.2 Cutanée

Les particules de béryllium les plus fines peuvent traverser la peau et les muqueuses et entraîner une sensibilisation, mais le rôle de l'exposition par voie cutanée dans l'apparition d'une atteinte pulmonaire n'est pas clair.

L'Organisation Mondiale de la Santé (WHO 1990) a conclu en 1990 que l'absorption par voie cutanée était faible, car le béryllium se fixait à certains constituants de l'épiderme, tels que des protéines et des acides nucléiques, pour former des complexes peu diffusibles.

D'autres institutions ont confirmé cette conclusion (US EPA 1998 ; ATSDR 2002 ; INRS 2006). Pourtant, quelques études ont démontré que la voie cutanée pouvait avoir une certaine importance dans l'exposition au béryllium, en considérant notamment les effets provoqués par le béryllium et ses composés sur la peau ainsi que les effets de sensibilisation (Curtis 1951 ; Epstein 1991 ; Deubner et al. 2001a).

En effet, ces dernières années, il a été observé que, malgré la diminution des concentrations atmosphériques de béryllium en-dessous de la valeur limite d'exposition professionnelle de $2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (8 heures de travail)¹⁸, la sensibilisation au béryllium mesurée par le test Be-LPT demeure observable chez les travailleurs exposés (Eisenbud 1998 ; Henneberger et al. 2001 ; Schuler et al. 2005). L'absence de relation dose-réponse claire pour le béryllium atmosphérique et ses effets sur la santé suggère que d'autres voies d'exposition, comme la voie cutanée, puissent être importantes dans le développement d'une sensibilisation au béryllium.

Deubner et al. (2001a) ont supposé que l'aspect le plus important de l'exposition cutanée au béryllium n'était pas sa contribution à la dose totale absorbée, mais sa capacité de provoquer une réponse immunologique de sensibilisation. Des ulcérations de la peau peuvent apparaître chez le travailleur exposé en cas de coupure ou d'écorchure accidentelle. Lors d'application de chlorure de béryllium (sel très soluble) sur la peau irritée, on peut retrouver jusqu'à 11% de la dose initiale dans la circulation sanguine, 23% en cas de coupure, et 40% en cas de blessure (Deubner et al. 2001a). Ayant remarqué que le patch test effectué par Curtis (1951) avec des sels de béryllium avait provoqué une sensibilisation de certains sujets, ces auteurs ont alors supposé que l'exposition des travailleurs, généralement aux composés de béryllium insolubles, pourrait contribuer à la sensibilisation de certaines personnes. Lors d'expositions subséquentes, elles pourraient réagir à une faible exposition de béryllium par inhalation et induire une réponse inflammatoire au béryllium déposé dans les poumons.

Stefaniak et al. (2011b) ont étudié la dissolution *in vitro* de particules de différents matériaux de béryllium dans la sueur artificielle. Ils ont observé que tous les matériaux, même ceux qui étaient peu solubles, se dissolvent dans la sueur artificielle étudiée, ce qui indique que l'exposition cutanée est une voie plausible biologiquement pour le développement d'une sensibilisation. Les particules de béryllium les plus solubles provenaient d'un fourneau de réduction et contenaient soit du béryllium cristallin soit du béryllium amorphe (40% dissous en 8 heures). La vitesse de libération de béryllium pour les autres composés étudiés était plus élevée à un pH de 5,3 qu'à un pH de 6,5 ($p < 0,05$). La vitesse de dissolution dans la sueur

¹⁸ Valeur recommandée par l' U.S. Atomic Energy Commission for control of occupational chronic beryllium disease (CBD)

artificielle était égale ou supérieure à la vitesse mesurée dans d'autres études sur des modèles de poumon. À un pH de 5,3, la constante de dissolution k [$\text{g (cm}^2 \text{ jour)}^{-1}$] différait significativement pour l'hydroxyde, le métal et l'oxyde de béryllium (respectivement $1,7 \pm 0,0 \times 10^{-7}$, $1,7 \pm 0,6 \times 10^{-8}$ et $1,0 \pm 0,5 \times 10^{-9} \text{ g (cm}^2 \text{ jour)}^{-1}$ ($p < 0,05$)). D'autre part, des outils en alliage de cuivre-béryllium ont libéré jusqu'à $30 \mu\text{g}$ de béryllium en 1 heure.

2.1.3 Digestive

L'IRSST (2012a) rapporte que le béryllium est très peu absorbé par la voie gastro-intestinale. La quantité absorbée dépend de la dose et de la solubilité des composés. Elle est limitée par la formation de phosphates de béryllium insolubles dans l'intestin. La plupart du béryllium ingéré passe par la voie digestive sans être absorbée avant d'être finalement éliminée dans les fèces.

Après l'inhalation de béryllium, une partie du composé inhalé est transportée dans la voie digestive par le système mucociliaire et/ou par déglutition de la partie insoluble déposée dans les voies respiratoires supérieures.

Chez l'Homme, il n'existe pas d'étude sur l'absorption orale du béryllium (ATSDR 2002, IRSST 2012a). Les données disponibles proviennent d'études expérimentales chez l'animal.

Mullen et al. (1972) ont estimé que 1% d'une dose unique de ${}^7\text{BeCl}_2$ (sans véhicule), administrée par voie orale à une vache laitière, a été excrété dans le lait. Ces données apparaissent dans le premier rapport de l'IARC publié en 1993 (IARC 1993).

Furchner et al. (1973) ont administré à des rats du chlorure de béryllium radioactif par gavage. Les auteurs ont mesuré l'excrétion cumulative de béryllium : celle-ci était de 0,11% de la dose totale dans l'urine et de 104,7% dans les fèces. Chez la souris, le chien et le singe, l'élimination dans l'urine était respectivement de 0,24, 0,38 et 3,71% de la dose totale, alors que la plupart du béryllium était éliminé dans les fèces (Furchner 1973 cité par ATSDR 2002).

L'absorption orale de béryllium ne peut pas être estimée avec précision par une quantification de béryllium dans l'urine.

2.2 Distribution

Le béryllium absorbé est distribué dans le corps par les protéines plasmatiques sous forme de phosphate colloïdal. Stiefel et al. (1980) ont analysé le béryllium présent dans l'urine et le sang de huit travailleurs exposés accidentellement à moins de 8 ng. m^{-3} de chlorure de béryllium 4-6 heures/jour pendant 10 jours. Soixante à soixante-dix % du béryllium retrouvés dans le sang étaient fixés à deux classes de protéines du sérum : les préalbumines et les immunoglobulines. Le béryllium peut être soit adsorbé ainsi sur des protéines plasmatiques (pré-albumine ou immunoglobulines chez l'Homme), soit fixé sur la membrane des lymphocytes. A court terme, le béryllium s'accumule dans le foie, particulièrement lors d'exposition significative. À long terme, le béryllium se retrouve surtout dans les nœuds lymphatiques et dans les os (site de stockage final du béryllium) (espèce non précisée). Le béryllium a également été détecté dans le sang du cordon ombilical et dans le sang maternel (IRSST 2012a).

Plus les particules de béryllium sont solubles dans l'eau, plus la distribution dans l'organisme est rapide et uniforme, avec une rétention modérée dans les poumons (US EPA 1998). Les composés les plus solubles sont distribués dans le foie, les nœuds lymphatiques abdominaux, la rate, le cœur, les muscles, la peau et les reins. Les composés les moins solubles restent au niveau des poumons et des ganglions pulmonaires.

Meehan et Smythe (1967) ont mesuré la concentration de béryllium dans différents organes humains. Les concentrations moyennes étaient de : 0,21 ppm dans les poumons ; 0,08 ppm dans le cerveau ; 0,07 ppm dans les reins et dans la rate ; 0,04 ppm dans le foie, dans les

muscles et dans les vertèbres ; 0,03 ppm dans le cœur ; 0,02 ppm dans les os. Les auteurs n'ont pas rapporté d'information ni sur le type d'exposition (environnementale ou professionnelle), ni sur la source des échantillons d'organes (autopsie ou biopsie). Ces données ont été rapportées dans le rapport de l'ATSDR (2002).

Zorn et Fischer (1998) ont déterminé la concentration de béryllium dans les tissus pulmonaires ($1-2 \mu\text{g Be.g}^{-1}$) et dans les tissus de foie ($0,12 \mu\text{g.g}^{-1}$) lors d'un cas de béryllose aiguë. Pour la béryllose chronique, la concentration de béryllium variait entre 0,001 et $3,1 \mu\text{g.g}^{-1}$ dans les poumons, et jusqu'à $8,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de poids sec dans les nœuds lymphatiques. Ces données ont été rapportées dans le rapport de la Commission MAK (DFG, 2005).

Sprince et al. (1976) ont analysé les tissus pulmonaires provenant des autopsies de 66 patients atteints d'une béryllose. Pour 82% des patients, les tissus contenaient plus de $20 \mu\text{g.g}^{-1}$ de poids sec de béryllium. Les auteurs ont trouvé des niveaux encore plus élevés dans les échantillons des nœuds lymphatiques de 5 patients : les nœuds lymphatiques périphériques contenaient entre 2 et $490 \mu\text{g Be.kg}^{-1}$ de poids sec (moyenne : $110 \mu\text{g.kg}^{-1}$), les nœuds du médiastin contenaient entre 56 et $8500 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de poids sec (moyenne : $3410 \mu\text{g.kg}^{-1}$). Pour comparaison, des témoins (patients sans atteinte granulomateuse) avaient une concentration moyenne de béryllium dans le tissu pulmonaire de $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ($3-10 \mu\text{g.kg}^{-1}$, $n=6$) et de $11 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ($6-19 \mu\text{g.kg}^{-1}$, $n=7$) dans les nœuds lymphatiques du médiastin. Ces niveaux mesurés sont similaires à ceux de l'étude de Baumgardt et al. 1986, qui mentionnent un intervalle normal de $2-30 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de tissu pulmonaire sec, soit 90% des valeurs trouvées dans les 125 échantillons obtenus lors des chirurgies thoraciques. Ces données ont été rapportées dans le rapport de l'OMS (WHO 1990).

2.3 Métabolisation

Le béryllium et ses composés ne sont pas métabolisés. Dans les poumons, seuls les sels solubles de béryllium sont partiellement transformés en des formes moins solubles (IRSST 2012a ; INRS, 2006 et IPCS 2001) comme le phosphate de béryllium (ATSDR 2002 ; OEHHA 2003). Les composés de béryllium insolubles sont assimilés par des phagocytes et peuvent être ionisés par des myéloperoxydases (IPCS 2001).

2.4 Excrétion

Chez l'Homme, il existe peu de données sur l'élimination du béryllium suite à une exposition par inhalation (tableau 1).

Les données expérimentales chez l'animal (rats et hamsters) montrent que l'élimination de l'oxyde de béryllium est biphasique avec une première phase lente (quelques mois) et une deuxième phase encore plus lente (plusieurs années) (Sanders et al. 1975 ; Rhoads et Sanders 1985). Cette élimination dépend aussi de la forme physique de l'oxyde de béryllium qui influe sur sa solubilité (qui diminue lorsque la température de calcination augmente) selon les résultats d'une étude chez le chien (Finch et al. 1990). Les composés de béryllium les moins solubles seraient éliminés plus lentement que les composés solubles.

Tableau 1 : Synthèse des données sur la distribution et l'élimination du béryllium selon sa forme chimique suite à une exposition par inhalation

Substance	Concentration	Concentration retrouvée dans l'urine	Concentration retrouvée dans le sérum	Délais jusqu'à l'analyse (après fin de l'exposition)	Demi-vie	Référence
Be	<0,4-20 µg.m ⁻³ pendant >4h/jour par semaine, exposition à long terme	Moyenne : 0,13 ± 0,12 µg.L ⁻¹ (médiane 0,09 µg.L ⁻¹ , n=27) en début de poste de travail Moyenne : 0,08 ± 0,07 µg.L ⁻¹ (médiane 0,03 µg.L ⁻¹ , n=27) en fin de poste	Non Renseignée (NR)	Exposition à long terme	Non déterminée (ND)	Wegner et al. 2000
Alliage Cu-Be	Médiane (intervalle) : 0,2 (0,1-0,9) µg.m ⁻³ (n=9)	Médiane (intervalle) µg.L ⁻¹ : 0,125 (<0,03-0,54) n=10	Non renseignée (NR)	Exposition à long terme	ND	Apostoli et Schaller 2001
Be-Cl ₂ (poussière)	<8 ng.m ⁻³ , 4-6h/jour pendant 10 jours	≈ 3,6 µg.L ⁻¹ *		Non renseignée (NR)	ND	Stiefel et al. 1980
Be (poussière)	Non renseignée (NR)	Non renseignée (NR)	3,5 ± 0,47 µg.L ⁻¹	1 jour	2-8 semaines	Zorn et al. 1986

*Cet article rapporte une concentration urinaire chez les personnes exposées 4 fois plus élevée que chez les sujets non exposés (0,9 ng.g⁻¹ créatinine soit 0,9 µg.L⁻¹).

3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique

3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
Béryllium	Urine
Béryllium	Sang (sang total ou sérum)
Béryllium	Condensat d'air exhalé

Le dosage du béryllium dans le tissu pulmonaire est décrit mais ne peut être pertinent à retenir pour une surveillance biologique des expositions professionnelles comme un IBE en raison de son caractère invasif.

Le béryllium dans le condensat d'air exhalé (EBC)¹⁹ existe comme IBE, mais très peu de données sont disponibles. Dans une étude récente « exposé-non exposé » de Hulo et al. 2016, le béryllium a été mesuré dans l'EBC de travailleurs issus du secteur de l'aluminerie (n=30). L'objectif de l'étude était de corréler les concentrations de béryllium dans l'EBC aux concentrations atmosphériques. Ces dernières sont reconstruites à partir des mesures effectuées lors de campagnes de prélèvement. Les auteurs ont calculé un indice d'exposition cumulée au béryllium (IEC)²⁰. Les auteurs rapportent que les concentrations de béryllium dans l'EBC sont corrélées à l'IEC. Ces résultats nécessitent cependant d'être confirmés par d'autres études. Ces indicateurs ne seront pas discutés dans ce qui suit.

¹⁹ Exhaled breath condensate

²⁰ Obtenu en sommant les produits du nombre d'années à réaliser une tâche par la concentration moyenne d'exposition en béryllium de cette tâche

3.1.1 Informations générales

NOM	BERYLLIUM URINAIRE
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<p>- <u>Etudes de terrain</u> :</p> <p>Stiefel et al. 1980 Exposition atmosphérique <8 ng.m⁻³ (poussières de chlorure de béryllium) Béryllium urinaire ≈ 3,6 ng.g⁻¹ soit 3,6 µg.L⁻¹</p> <p>Wegner et al. 2000 Exposition atmosphérique <0,4-20 µg.m⁻³ Béryllium urinaire : Moyenne 0,13 ± 0,12 µg.L⁻¹ (Médiane 0,09 µg.L⁻¹) Début de poste (DP) Béryllium urinaire Moyenne : 0,08 ± 0,07 µg.L⁻¹ (Médiane 0,03 µg.L⁻¹) Fin de poste (FP)</p> <p>Apostoli et Schaller 2001 Exposition usine d'acier (four): 0,11 (Médiane) [0,03-0,18] µg.m⁻³ Béryllium urinaire : Médiane (intervalle) : 0,09 µg.L⁻¹ [<0,03-0,45] µg.L⁻¹ (FP)</p> <p>Exposition usine d'acier (fonderie): 0,025 (Médiane) [0,02-0,05] µg.m⁻³ Béryllium urinaire : Médiane (intervalle) : 0,06 µg.L⁻¹ [<0,03-0,40] µg.L⁻¹ (FP)</p> <p>Exposition Alliage Cu-Be (fonderie): 0,2 (Médiane) [0,1-0,9] µg.m⁻³ Béryllium urinaire : Médiane (intervalle) : 0,125 µg.L⁻¹ [<0,03-0,54] µg.L⁻¹ (FP)</p> <p>Exposition Alliage Cu-Be (four): 0,4 (Médiane) [0,04-0,8] µg.m⁻³ Béryllium urinaire : Médiane (intervalle) : 0,25 µg.L⁻¹ [<0,03-0,49] µg.L⁻¹ (FP)</p>
Facteur de conversion	<p>Poids moléculaire béryllium = 9,012 g.mol⁻¹ Poids moléculaire créatinine = 113,12 g.mol⁻¹ 1 µg.L⁻¹ = 0,111 µmol.L⁻¹ 1 µmol.L⁻¹ = 9,012 µg.L⁻¹ 1 µg.g⁻¹ créatinine = 12,55 µmol.mol⁻¹ de créatinine</p>
Concentration dans la population générale ²¹	<p>Québec (n=318 personnes en population générale) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Médiane : <0,05 µmol.L⁻¹ soit 0,45 µg.L⁻¹ (ajustée sur la densité urinaire de 1,024 g.mL⁻¹) (INSPQ 2004a). <p>USA</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ NHANES²² (n=2848 personne en population, générale) P95²³ <0,072 µg.L⁻¹, de 2009 au 2010 (CDC 2015). <p>SCOEL</p> <p>BGV : 0,04 µg.L⁻¹ (moment de prélèvement indifférent) (document draft de 2016)</p> <p>Allemagne</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ La Commission MAK en Allemagne indique une concentration de 0,05 µg.L⁻¹ comme valeur BAR²⁴ (DFG 2016). ○ 100% < Limite de quantification (LOQ) (LOQ = 0,009 µg.L⁻¹), P95 <0,009 µg.L⁻¹ ; (n=87) adultes (Heitland et al. 2006a). ○ Moyenne <0,06 µg.L⁻¹ (limite de détection), (n=34) (Wegner et al. 2000).

²¹ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95ème percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

²² National Health and Nutrition Examination Survey

²³ 95ème percentile

²⁴ Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte ; Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée.

	<p>Royaume-Uni</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Moyenne 0,0116 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (0,20 $\mu\text{mol.mol}^{-1}$ créatinine), P90²⁵ 0,02 $\mu\text{g/L ng.L}^{-1}$ (0,35 $\mu\text{mol.mol}^{-1}$ créatinine), (n=62) (Morton et al. 2011) ○ P95 = 0,0116 $\mu\text{g.L}^{-1}$, (n= 132) (Morton et al. 2014) <p>Italie :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Moyenne <0,03 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (limite de détection), (n=30) (Apostoli et Schaller 2001). ○ Moyenne 0,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (<0,02-0,82), (n = 579) (Minoia et al. 1990) <p>Belgique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ P95 < 0,007 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (limite de détection), (n=1022 adultes) (Hoet et al. 2013) <p>Finlande</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ URL (limite supérieure de référence 15 nmol/l (0,13 $\mu\text{g.L}^{-1}$) (FIOH 2015) 	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA – ACGIH (BEI)	Non déterminé (ND)
	Québec – IRSST	ND (IRSST 2012b)
	Finlande – FIOH	BAL : Fin de poste, fin de semaine sans valeur définie
	Allemagne – DFG	Béryllium et ses composés inorganiques: EKA ²⁶ : La Commission allemande propose que le béryllium urinaire soit mesuré en fin de poste de travail, ou après plusieurs postes de travail en cas d'exposition de longue durée, mais sans établir de valeur chiffrée vEKA (lors d'une exposition au béryllium et ses composés inorganiques) (DFG 2016). BAT : ND
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	Suisse (VBT) : ND UK (BMGV) : ND (HSE 2005) SCOEL : ND

NOM	BERYLLIUM SANGUIN
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	Poids moléculaire béryllium = 9,012 g.mol^{-1} $1 \mu\text{g.L}^{-1} = 0,111 \mu\text{mol.L}^{-1}$
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	- <u>Etudes de terrain</u> : Zorn et al. 1986 Exposition inconnue – 3,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ niveaux détectés dans le sérum
Concentrations dans la population générale ²⁷	<u>Valeurs dans le sang total</u> : <u>France</u> : P95 < 0,03 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (LQ), (n=106 sujets) (Cesbron et al. 2013) - <u>Québec</u> : Médiane <0,05 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ soit 0,45 $\mu\text{g.L}^{-1}$, (n= 472 personnes en population générale) (INSPQ 2004a).

²⁵ P90 : 90ème percentile

²⁶ EKA = *Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe* (Equivalents d'exposition pour les substances cancérigènes en milieu de travail)

²⁷ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95^{ème} percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

	<p>- <u>Allemagne</u> :</p> <p>Moyenne <8 ng.L⁻¹ (<8-40 ng.L⁻¹), moyenne géométrique <8 ng.L⁻¹, 87% <LOQ (<8 ng.L⁻¹), P95 :15 ng.L⁻¹, P60 : <8 ng.L⁻¹, n=130 (Heitland et al. 2006b).</p> <p>- <u>Pays-Bas</u>:</p> <p>0,1 µg Be/100 ml soit 1 µg.L⁻¹ (Dutch Committee for Occupational Standards 1988).</p> <p><u>Valeurs dans le sérum</u> :</p> <p>- <u>Québec</u> :</p> <p>Médiane <0,05 µmol Be.L⁻¹, (n=471) (INSPQ 2004a).</p> <p>- <u>Italie</u> :</p> <p>P95< 0,09 µg Be.L⁻¹, (n=104 ou n=106) (Bocca 2010). Moyenne 0,015 (0,003-0,027) µg Be/100ml soit 0,15 µg Be.L⁻¹, (n=579) (Minoia et al. 1990).</p>	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	ND
	Allemagne - DFG (BAT)	ND
	Québec - IRSST (IBE)	ND (IRSST 2012b)
	Finlande - FIOH (BAL)	ND
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	France : ND Suisse (VBT) : ND (SUVA 2014). UK (BMGV) : ND (HSE 2005).

3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition identifiés

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
Béryllium	Urine	Spécifique d'une exposition au béryllium Sensible Prélèvements peu invasifs Méthodes d'analyse bien validées	La relation avec les effets sur la santé est inconnue Forte variabilité des données sur la relation entre les concentrations atmosphériques et urinaires de béryllium Risque de contamination de l'échantillon
Béryllium	Sang	Spécifique d'une exposition au béryllium	Prélèvements invasifs Absence de donnée bibliographique sur la relation avec les effets sur la santé ou le niveau de l'exposition atmosphérique

3.1.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles

Il n'a pas été identifié dans la littérature d'éléments permettant de relier les concentrations sanguines de béryllium avec les concentrations atmosphériques et encore moins avec la

survenue d'effet sur la santé. Ainsi il n'a pas été jugé pertinent de recommander cet IBE dans le cadre du suivi des expositions professionnelles.

Plusieurs études décrites dans le paragraphe 4.2.1 décrivent la relation entre les concentrations urinaires et les concentrations atmosphériques de béryllium. Par ailleurs, certaines études de terrain rapportent seulement des informations qualitatives. Une augmentation des concentrations urinaires de béryllium associée à une augmentation de sa concentration atmosphérique est observée en milieu de travail. Ainsi, le béryllium urinaire semble à ce stade un IBE pertinent pour le suivi biologique des expositions professionnelles.

3.2 Indicateurs biologiques d'effet disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'effet	Matrice de prélèvement
Test de prolifération lymphocytaire au béryllium (Be-LPT)	Sang
Test de prolifération lymphocytaire au béryllium (Be-LPT)	Liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Historiquement, l'objectivation d'effet sur la santé du béryllium passe par la réalisation du test de transformation lymphocytaire au béryllium (Be-LPT). D'autres méthodes sont citées ponctuellement dans la littérature comme, par exemple, le dosage d'anticorps spécifiques au béryllium, du taux de cytokines. Ces biomarqueurs potentiels théoriquement ne seront pas retenus par la suite.

L'essentiel du travail de recherche et les enquêtes épidémiologiques passent par l'utilisation du test Be-LPT depuis plusieurs années. Ce test fait partie de la batterie de tests diagnostics de la CBD (Balmes 2014).

3.2.1 Informations générales

NOM	TEST DE PROLIFERATION LYMPHOCYTAIRE AU BERYLLIUM (BE-LPT) DANS LE SANG	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Concentrations dans la population générale ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> - Donovan et al. 2007 : ~1% de nouveaux travailleurs non exposés ont un résultat positif au Be-LPT. - Stange et al. 2004 : 1,5% de travailleurs non exposés (aucune exposition connue) ont un résultat positif au Be-LPT. Ce résultat n'a cependant pas été confirmé par un test ultérieur, selon le protocole. - Yoshida et al. 1997 2/159 soit 1,2% des nouveaux travailleurs entre 1992 et 1995 ont un résultat positif au Be-LPT. - Kolaniz 2001 : Des laboratoires effectuant le Be-LPT ont rapporté un niveau de base de 1% pour les résultats positifs dans la population non exposée. 	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	ND
	Allemagne - DFG (BAT)	ND
	Québec - IRSST (IBE)	ND
	Finlande - FIOH (BAL)	ND
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	France : ND

NOM	TEST DE PROLIFERATION LYMPHOCYTAIRE AU BERYLLIUM (BE-LPT) DANS LE LIQUIDE DE LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE (LBA)	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Concentrations dans la population générale	ND	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	ND
	Allemagne - DFG (BAT)	ND
	Québec - IRSST (IBE)	ND
	Finlande - FIOH (BAL)	ND
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	France : ND

²⁸ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95ème percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

3.2.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'effet identifiés

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
Be-LPT	Sang	Peu d'influence des paramètres environnementaux	Prélèvements invasifs Peu sensible Spécificité du test indéterminée Mauvaise corrélation avec les concentrations atmosphériques Echantillons peu stables Méthodes d'analyses non standardisées et pas toujours reproductibles
Be-LPT	LBA	Peu d'influence des paramètres environnementaux Spécifique de l'exposition au béryllium	Prélèvements particulièrement invasifs Mauvaise corrélation avec les concentrations atmosphériques Echantillons peu stables Méthodes d'analyses non standardisées et pas toujours reproductibles

3.2.3 Choix des indicateurs biologiques d'effet identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles

Test de prolifération lymphocytaire au béryllium (Be-LPT) sanguin

Le Be-LPT est un test *in vitro* utilisé comme indicateur d'une sensibilisation au béryllium (Bargon et al. 1986). Ce test utilise les cellules mononucléaires du sang. Un nombre prédéfini de cellules sont suspendues dans un milieu de culture puis incubées dans une plaque de microtitrage avec 1, 10 ou 100 µM de sulfate de béryllium. Les cellules sont aliquotées en deux temps (normalement le 4^{ème} ou 5^{ème} jour, puis le 6^{ème} ou 7^{ème} jour). De la [³H]-thymidine est ajoutée le jour précédent l'aliquotage. Le résultat du test est un indice de stimulation. Il est calculé en comparant le niveau d'incorporation de la thymidine dans l'ADN des lymphocytes exposés au béryllium avec celui des lymphocytes non exposés. Des échantillons de contrôle sont incubés avec des mitogènes. Un test peut s'avérer positif (anormal), négatif (normal) ou limite selon le nombre d'échantillons qui ont un indice de stimulation au-dessus de la valeur seuil. Cette dernière n'est pas une valeur préétablie, elle est définie en testant des individus sans exposition connue au béryllium. En tenant compte des valeurs normales obtenues, chaque laboratoire établit ensuite un seuil de positivité au-delà duquel les résultats seront considérés comme anormaux. Il est à noter que des techniques complémentaires ont été développées :

- la cytométrie de flux remplaçant le radiomarquage : il s'agit du même test Be-LPT mais le comptage des cellules est fait par cytométrie de flux ;
- l'analyse ELISPOT fondée sur l'analyse des sécrétions lymphocytaires : cette technique repose sur le même principe que le Be-LPT c'est-à-dire l'identification de lymphocytes Be-spécifiques, mais dans ce cas, la taille des populations de lymphocytes est extrapolée via l'immunocaptage de leur secrétât (interféron gamma).

Les techniques susmentionnées ne sont que ponctuellement citées dans la littérature. Toutefois elles permettraient d'augmenter la sensibilité et la spécificité du test.

En dépit de son intérêt potentiel pour le dépistage, le diagnostic et la prévention de la béryllose, la question de la validité de ce test a été abordée par plusieurs auteurs.

En tant que test de dépistage, sa valeur prédictive positive vis-à-vis de la CBD a été évaluée à 39% pour un seul test et à 49% pour un double-test (Deubner et al. 2001b). Le Be-LPT présente des inconvénients qui limitent son utilité notamment dans le cadre de la biosurveillance en milieu professionnel.

Plusieurs études signalent une importante variabilité intra et inter-laboratoires du test (Kreiss et al. 1997, Deubner et al. 2001b, Maier 2001, Stange et al. 2004, Pott et al. 2005, Schuler et al. 2005, Donovan et al. 2007, Borak et al. 2006, Cher et al. 2006).

Stange et al. (2004) ont évalué la validité du test Be-LPT. Ils ont déterminé une forte spécificité (97%) mais une faible sensibilité (68%) pour ce test. La sensibilité et la spécificité du test Be-LPT furent calculées à partir d'une base de données comprenant les résultats de laboratoires faisant de nombreuses mesures chaque année. La définition des faux positifs et des faux négatifs utilisée par les auteurs était la suivante. Lorsque le résultat positif à un test donné ne pouvait être confirmé par au moins deux tests additionnels (la première reprise étant effectuée dans les deux mois du test positif), le résultat d'origine était considéré comme un faux positif. Les faux négatifs n'ont été établis qu'à partir des participants chez lesquels au moins deux tests positifs ont été trouvés. Par contre, selon le rapport de l'INSPQ (2004 b) portant sur le Be-LPT, les résultats concernant la sensibilité du Be-LPT sont très variables (de 38% à 100%) et aucune donnée ne permet de déterminer sa spécificité. Sa valeur prédictive positive semble peu élevée et pourrait être estimée à environ 50% pour la sensibilisation au béryllium mais 25% pour la CBD. Ceci n'est pas surprenant compte tenu de la faible prévalence de la maladie chez les travailleurs exposés (INSPQ 2004b).

En effet, ce type de test peut produire des résultats faux-négatifs, (Kreiss et al. 1997, Deubner et al. 2001b, Maier 2001, Stange et al. 2004, Pott et al. 2005, Schuler et al. 2005).

Dans une publication de 2006, Middleton et al. ont utilisé les données de l'étude de Stange et al. (2004) pour évaluer la performance du BeLPT en utilisant deux algorithmes. Le premier algorithme implique un seul test sur l'échantillon sanguin initial alors que dans le second algorithme, l'échantillon sanguin initial est fractionné puis envoyé à deux laboratoires. Les auteurs rapportent une sensibilité du Be-LPT pour la sensibilisation de 66 % en suivant l'algorithme 1 et de 86% en suivant l'algorithme 2. Une valeur prédictive positive de plus de 90% pour la sensibilisation (sur la base d'une prévalence de 2% de la sensibilisation) est également rapportée dans cette publication. Suite à une évaluation de ces données, dans un rapport de 2011, le HSE précise qu'actuellement, les avis sur la pertinence d'utiliser ou non le BeLPT pour le dépistage sont partagés. S'il ne semble pas être remis en cause que le BeLPT est actuellement le meilleur test disponible et est très utile pour la détection des CBD à un stade infra-clinique, il existe encore trop d'autres variables en jeu pour recommander de manière catégorique ce test. Cela est susceptible de changer au cours du temps avec une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la maladie et une amélioration des méthodes de tests.

Aucun programme de contrôle qualité n'existe pour assurer des résultats cohérents dans les différents laboratoires.

Plusieurs facteurs peuvent provoquer une variabilité de résultats notamment le prélèvement et le transport des échantillons de sang, la concentration des cellules, le type de puits pour les plaques microtitrées (par exemple, fond plat versus fond arrondi), le nombre de réplicats, la durée de l'incubation, la valeur seuil de l'indice de stimulation, et les méthodes statistiques utilisées pour analyser les données. Face à cette variabilité et au manque de protocole uniforme entre les laboratoires, les échantillons sont souvent envoyés à au moins deux laboratoires différents afin d'augmenter la fiabilité des résultats ou d'évaluer la variabilité inter-laboratoires (Deubner 2001b).

A titre d'exemple, malgré la longue durée du programme de surveillance mis en place dans une compagnie, le nombre de participants, la répétition des tests Be-LPT, l'analyse d'un même échantillon par 2 à 4 laboratoires différents et le suivi des tests effectués, Donovan et al. (2007) ont conclu qu'il existait encore des lacunes dans la compréhension de la prévalence réelle de la sensibilisation au béryllium. D'ailleurs il n'est pas précisé la capacité de ce test à prédire le risque qu'un travailleur développe une béryllose infraclinique ou clinique. Donovan et al. (2007) ont donc souligné l'importance d'apprécier les limites du Be-LPT quant à l'interprétation des résultats provenant de programmes de surveillance ou d'études.

De même, dans une étude transversale évaluant l'efficacité d'un programme de prévention dans trois usines utilisant du béryllium, Thomas et al. (2013) ont rapporté que seulement un des six cas de béryllose diagnostiquée lors d'une surveillance médicale de routine s'est avéré positif au test Be-LPT pendant l'étude. Pour expliquer les résultats de l'étude, ils rapportent comme causes possibles la variation de la réponse immunitaire avec le temps, le recours à différents laboratoires et la possibilité d'avoir des faux négatifs et des faux positifs. Le fait que des personnes aient été diagnostiquées comme sensibilisées au béryllium suite à des résultats positifs au test de Be-LPT, puis qu'elles aient obtenu des résultats négatifs au même test a déjà été rapporté par Cummings et al. (2007), Thomas et al. (2009), Bailey et al. (2010), Schuler et al. (2012).

Selon Donovan et al. 2007, bien que le Be-LPT puisse être utilisé pour caractériser la sensibilisation au béryllium chez les populations de travailleurs, il ne semble pas un indicateur fiable de la sensibilisation chez le travailleur individuel, en particulier s'il est utilisé comme outil de dépistage.

D'ailleurs, dans le cas d'une suspicion de béryllose, deux tests positifs (anormaux) au béryllium à deux ou trois mois d'intervalle mettent en évidence une sensibilisation à ce métal et représentent un des éléments importants du diagnostic différentiel de cette maladie. En effet, ils permettent d'identifier des personnes à risque avant même qu'elles ne développent des symptômes. Néanmoins, il faut rester prudent quant à l'interprétation d'un test de transformation lymphocytaire induit par le béryllium dans la mesure où une même analyse réalisée dans différents laboratoires peut produire des résultats discordants (INRS 2005a). Il n'existe aucun test de confirmation de la sensibilisation si ce n'est des Be-LPT successifs ou encore la conversion d'une sensibilisation en CBD (INRS 2005b).

Test de prolifération lymphocytaire au béryllium dans le liquide bronchoalvéolaire.

Le BAL-Be-LPT 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. L'usage de ce test, ses avantages et ses inconvénients sont décrits dans le rapport sur le test sanguin de prolifération lymphocytaire au béryllium de l'INSPQ (INSPQ 2004b).

Étant donné son caractère invasif, ce test n'est généralement utilisé que sur des patients ayant obtenu deux résultats positifs au Be-LPT sanguin ou encore présentant des radiographies pulmonaires anormales. Combinés à l'application d'autres techniques de diagnostic telles que l'évaluation clinique, les tests de fonction respiratoire, la scintigraphie, et la biopsie pulmonaire transbronchique, le BAL-Be-LPT sert à confirmer le diagnostic de CBD (INSPQ 2004b).

L'utilisation du BAL-Be-LPT permet également de distinguer la CBD de la sarcoïdose, qui est une maladie pulmonaire granulomateuse dont l'étiologie est inconnue. Rossman et al. (1988) ont mesuré la prolifération des lymphocytes broncho-alvéolaires en réponse à une exposition au béryllium chez 23 travailleurs symptomatiques ayant été exposés au béryllium. Ils ont comparé leurs résultats avec ceux de 6 volontaires sains et de 16 patients souffrant de sarcoïdose. Parmi ces 23 travailleurs, 14 (61 %) avaient un diagnostic de CBD basé sur l'évidence histologique d'une granulomatose pulmonaire progressive ainsi que sur une exposition documentée au béryllium. Parmi les neuf autres cas suspectés de CBD, quatre présentaient des biopsies qui excluaient la CBD, trois avaient un diagnostic de CBD probable mais n'ont pas eu de biopsie pulmonaire, et deux présentaient des radiographies de maladie pulmonaire non attribuable à la CBD. Les résultats du BAL-Be-LPT furent anormaux chez les 14 travailleurs atteints de CBD, et normaux pour les 9 travailleurs dont le diagnostic ne répondait pas à tous les critères d'un diagnostic de béryllose, de même que pour les 6 témoins et les 16 patients souffrant de sarcoïdose. Les auteurs attribuèrent donc à ce test une sensibilité de 100 % pour les 14 patients atteints de CBD et estimèrent une spécificité de 100%. Ils conclurent donc que le BAL-Be-LPT était un test utile pour le diagnostic de la béryllose chronique, car il leur avait permis d'identifier des cas de CBD qui auparavant étaient considérés comme des cas de sarcoïdose (Rossman et al. 1988).

Selon le rapport de l'INSPQ (2004b), le test n'a pas montré cette performance dans toutes les études. En effet, des résultats faussement normaux ont été observés notamment chez des fumeurs et des ex-fumeurs, lors d'infections pulmonaires concurrentes traitées avec des stéroïdes, chez des sujets immunodéprimés ou encore lorsque l'échantillon a été mal conservé ou n'est pas parvenu assez rapidement au laboratoire (INSPQ 2004b).

En conclusion, compte-tenu de l'absence de donnée permettant de déterminer sa spécificité, de la variabilité des résultats concernant sa sensibilité, de sa valeur prédictive positive peu élevée et des variabilités intra et inter-laboratoires, le Be-LPT sanguin ne peut pas être recommandé pour le suivi biologique des expositions professionnelles au béryllium.

4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié.

Le béryllium est considéré comme un agent cancérigène (groupe 1) par le CIRC (IARC, 1993 et IARC, 2012) mais il n'a pas été possible de relier cet effet aux indicateurs biologiques d'exposition.

La détermination de la concentration de béryllium dans l'air s'effectue usuellement à l'aide d'une méthode classique d'hygiène du travail, alors que l'analyse du béryllium dans l'urine ou le sang n'est pas une méthode couramment utilisée pour l'évaluation de l'exposition au béryllium. Ceci s'explique par le manque de méthodes analytiques suffisamment sensibles pour détecter le béryllium dans des matrices biologiques jusqu'à il y a une dizaine d'années.

Selon le rapport de l'ATSDR (2002), la variabilité des données sur l'excrétion urinaire du béryllium en fait un test peu utile. Plus récemment, l'IRSST (2012b) indique que les connaissances actuellement disponibles ne permettent pas d'établir clairement les relations existantes entre les concentrations urinaires ou sanguines de béryllium et les niveaux de béryllium dans l'air ou les effets sur la santé. Ainsi, les études réalisées ces quinze dernières années ont principalement utilisé le Be-LPT pour évaluer les effets sur la santé, et établir une relation entre cet indicateur biologique d'effet et l'exposition environnementale (Annexe 2).

4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié

4.2.1 Béryllium urinaire

Les méthodes de surveillance biologique publiées concernent surtout le béryllium urinaire. Toutefois, peu d'études portent sur la détermination du béryllium dans l'urine et sur son utilisation comme indicateur biologique d'exposition. En effet, les concentrations de béryllium urinaire sont très faibles et les méthodes analytiques utilisées n'avaient pas une sensibilité et une précision suffisantes jusqu'à récemment (Apostoli et Schaller 2001). Peu d'études montrent une corrélation entre le béryllium urinaire et les concentrations atmosphériques.

Stiefel et al. (1980) ont déterminé la concentration de béryllium dans l'urine (limite de détection de 0.05 ng Be/g \pm 5%) de 8 assistants de laboratoires exposés à des quantités inférieures à 8 ng Be.m⁻³ de BeCl₂, 4-6 heures par jour pendant 10 jours (Figure 3 de la publication). Sur la base de ces données, l'ATSDR (2002) a reporté un graphique caractérisant la relation entre la concentration de béryllium dans l'air et dans l'urine (Figure 3-4 du rapport). Cependant les valeurs exactes n'ont pas été rapportées.

Zorn et al. (1986) ont aussi proposé une relation entre la concentration de béryllium présente dans l'air, dans l'urine (24h) et dans le sérum (limite de détection : 0,6 ppb soit 0,6 µg.L⁻¹), sur la base de valeurs disponibles dans la littérature et de leurs propres mesures (Figure 1 de la publication).

Apostoli et Schaller (2001) rapportent une corrélation entre la concentration de béryllium dans l'air et les niveaux mesurés dans l'urine. Ils ont réalisé une étude auprès de travailleurs du secteur métallurgique. Les travailleurs exposés étaient employés dans deux aciéries électriques et dans deux fonderies d'alliages de cuivre et de béryllium (n = 65, Tableau 1 de la publication). L'acier et les alliages sans cuivre sont produits dans des fourneaux électriques à partir de ferraille. Dans chaque usine, les zones de travail les plus polluées ont été observées, à savoir la zone de charge des fourneaux, la zone de fusion et celle de coulage. L'exposition à la poussière de métaux n'était pas constante pour les différents postes de travail, et tous les travailleurs utilisaient de manière irrégulière les équipements de protection des voies respiratoires. Le groupe témoin (n = 30) était composé de travailleurs employés dans des activités mécaniques (assemblage, finition) non exposées aux métaux.

Les concentrations atmosphériques ambiantes ont été mesurées à partir de prélèvements en poste fixe pendant 5-6 heures (débit: 10-15 L.min⁻¹) et par spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (ICP-MS) (limite de détection : 0,01 µg.L⁻¹). Les urines étaient recueillies en fin de poste. L'analyse du béryllium a été effectuée par ICP-MS (limite de détection : 0,03 µg.L⁻¹). Les concentrations atmosphériques médianes, respectivement dans les zones des fourneaux et de coulage, étaient de 0,11 et 0,025 µg.m⁻³ dans les usines d'acier, et de 0,4 et 0,2 µg.m⁻³ dans les usines d'alliages de cuivre. Les concentrations de béryllium urinaire (médiane) en fin de poste variaient entre 0,06 et 0,25 µg.L⁻¹ pour les travailleurs exposés et étaient <0,03 µg.L⁻¹ pour les témoins (Tableau 2). Les auteurs ont alors noté que les concentrations de béryllium urinaire obtenues pour la population non-exposée rapportées dans la littérature étaient trop élevées, à cause de la faible spécificité des méthodes analytiques utilisées précédemment.

Tableau 2 : Résultats de la surveillance environnementale (concentrations de béryllium dans l'air ambiant (Be-Air)) et biologique (excrétion urinaire de béryllium) pour les groupes de travailleurs de l'étude de Apostoli et Schaller (2001).

	n	Concentration de Béryllium dans air (µg.m ⁻³) Médiane (min-max)	n	Concentration urinaire de Béryllium (µg.L ⁻¹) Médiane (min-max)
Aciéries électriques				
Four	14	0,11 (0,03-0,18)	25	0,09 (<0,03 – 0,45)
Fonderie	10	0,025 (0,02-0,05)	18	0,06 (<0,03 – 0,40)
Fonderies d'alliage de cuivre et béryllium	12			
Four	9	0,4 (0,04-0,8)	12	0,25 (<0,03 – 0,49)
Fonderie		0,2 (0,1-0,09)	10	0,125 (<0,03 – 0,54)
Témoins	-	-	30	<0,03 (LD)

(LD = limite de détection analytique)

Dans cette publication, la figure 1 représente la relation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires et montre une corrélation significative (r =

0,991). Les auteurs précisent que 19 valeurs de béryllium urinaire chez les travailleurs exposés étaient en-dessous de la limite de détection. Ainsi, pour une valeur de $0,2 \mu\text{g.m}^{-3}$ de poussières inhalables, les concentrations urinaires de béryllium en fin de poste, après plusieurs postes, se situaient autour de $0,12$ à $0,15 \mu\text{g.L}^{-1}$, avec 95% des valeurs $<0,2 \mu\text{g.L}^{-1}$. Les auteurs indiquent que ces calculs sont basés sur un nombre limité de données et doivent être interprétés avec précaution.

Wegner et al. (2000) ont étudié l'exposition de 57 tailleurs de pierres précieuses dans 12 usines de traitement de pierres précieuses en Allemagne. Ils ont mesuré plusieurs paramètres, comme le béryllium dans l'urine par spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (limite de détection : $0,06 \mu\text{g Be.L}^{-1}$) (Tableau 3). Des épreuves fonctionnelles respiratoires, des radiographies du thorax et le Be-LPT ont également été réalisés. En l'absence d'un groupe témoin approprié, les travailleurs ont été divisés en deux groupes : ceux qui étaient exposés au béryllium pendant plus de 4 heures par semaine (groupe A, $n=27$) et ceux qui étaient exposés moins de 4 heures par semaine (groupe B, $n=30$). Les recueils biologiques étaient réalisés au début et en fin de poste. Le béryllium a été détecté dans l'urine de 17 des 27 personnes du groupe A mais dans aucune urine des travailleurs du groupe B. Dans le groupe A ($n=27$), les concentrations urinaires moyennes de béryllium en début de poste étaient de $0,13 \mu\text{g.L}^{-1}$ (SD de $0,12$ et médiane de $0,09 \mu\text{g.L}^{-1}$) et en fin de poste de $0,08 \mu\text{g.L}^{-1}$ (SD de $0,07$ et médiane de $0,03 \mu\text{g.L}^{-1}$). Ces différences entre les concentrations urinaires en début et en fin de poste ne sont pas statistiquement significatives.

Les prélèvements atmosphériques étaient des prélèvements individuels et ils ont été effectués dans 3 des 12 usines. Les résultats de ces prélèvements étaient compris dans l'intervalle $<0,4$ - $20,0 \mu\text{g.m}^{-3}$. La valeur maximale a été trouvée lors du taillage des aigues-marines. Dans l'usine 1, deux des quatre mesures effectuées ($20, 4, 1$ et $1 \mu\text{g.m}^{-3}$) étaient au-dessus de la valeur limite d'exposition établie en Allemagne (TRK), soit $2 \mu\text{g.m}^{-3}$. Dans l'usine 2, la concentration de béryllium mesurée était au-dessous de la valeur limite d'exposition, et dans l'usine 3 elle était de 1 à $2 \mu\text{g.m}^{-3}$. Du béryllium a été mesuré dans 15 des 18 échantillons d'urine aliquotés (9 échantillons avant le début et 6 après le poste) chez les travailleurs de l'usine 1 : $0,18 \mu\text{g.L}^{-1}$ (écart type = $0,15 \mu\text{g.L}^{-1}$) avant le début du poste, et $0,12 \mu\text{g.L}^{-1}$ (écart type = $0,10 \mu\text{g.L}^{-1}$) après le poste ; différence non significative. La concentration de béryllium urinaire mesurée n'a jamais dépassé la limite de détection pour les travailleurs des usines 2 et 3 ($n=14$). Étant donné le résultat positif du Be-LPT d'un des travailleurs de l'usine 1 et les indices de stimulation du Be-LPT significativement plus élevés pour les tailleurs qui avaient une concentration de béryllium urinaire au-dessus de la limite de détection, les auteurs ont suggéré une amélioration de la ventilation accompagnée par l'analyse régulière du béryllium dans l'urine.

Une étude récente chez 167 personnes professionnellement exposées (faible exposition, aucune autre donnée disponible sur l'exposition), montre que 90% des échantillons urinaires de fin de poste avaient une concentration de béryllium inférieure à 42ng.L^{-1} (moyenne à 20ng.L^{-1}) (Morton et al. 2011).

Aucun article plus récent sur la relation entre le béryllium urinaire et l'exposition n'a été trouvé dans la littérature consultée.

Tableau 3: synthèse des études de terrain reliant les concentrations urinaires de béryllium et les concentrations atmosphériques de béryllium

n	Concentration atmosphérique ambiante ($\mu\text{g.m}^{-3}$)	Concentration urinaire (LOD)	Equation de corrélation	Concentration urinaire de béryllium pour une exposition à la VLEP-8h (10 ng.m^{-3})	Référence
8	< 8 ng.m^{-3} (poussières de béryllium)	$3,6 \text{ ng.g}^{-1}$ soit $3,6 \mu\text{g.L}^{-1}$ (8 sujets) ²⁹ (LOD : $0,05 \mu\text{g.L}^{-1}$)	Graphique caractérisant la relation entre la concentration de béryllium dans l'air et dans l'urine élaboré par ATSDR, 2002 Aucune valeur rapportée $Y = 0,3988 x + 0,8318$ $R^2 = 0,9859$	$\sim 5 \text{ ng.g}^{-1}$	Stiefel <i>et al.</i> (1980)
	Non renseignée (NR) (poussières de béryllium)	NR	$y = 0,0943 x + 0,58$ $R^2 = 0,9417$	$\sim 1,5 \text{ ng.g}^{-1}$	Zorn <i>et al.</i> (1986)
24	Médiane [min – max] 0,11 [0,03-0,18] et 0,025 [0,02-0,05] $\mu\text{g.m}^{-3}$ dans usines d'acier	Médiane [min – max] 0,09 [<0,03-0,45] et 0,06 [<0,03-0,40] $\mu\text{g.L}^{-1}$ dans usines d'acier (fin de poste) (14 et 10 sujets)			
21	Médiane [min – max] 0,4 [0,04-0,8] et 0,2 [0,1-0,9] $\mu\text{g.m}^{-3}$ dans usines d'alliage de béryllium et de cuivre (Alliage Cu-Be)	Médiane [min – max] 0,25 [<0,03-0,49] 0,125 [<0,03-0,54] $\mu\text{g.L}^{-1}$ dans usines d'alliage de béryllium et de cuivre (fin de poste) (12 et 9 sujets) (LOD : $0,03 \mu\text{g.L}^{-1}$)	$y = 0,000513 x + 0,036$ $R^2 = 0,991$ ³⁰	$\sim 0,04 \text{ ng.g}^{-1}$	Apostoli <i>et Schaller</i> 2001

²⁹ 8 sujets exposés à des quantités inférieures à 8 ng Be.m^{-3} de BeCl_2 , pendant 4-6 heures par jour pendant 10 jours

³⁰ A partir des médianes de 4 zones de travail

27	<0,4-20 µg.m ⁻³ pendant >4h/jour par semaine, exposition à long terme (béryllium)	<p>Médiane Moyenne Ecart- type</p> <p>0,09 0,13±0,12 µg.L⁻¹ (début de poste) (27 sujets)</p> <p>0,03 0,08±0,07 µg.L⁻¹ (fin de poste) (27 sujets)</p> <p>(LOD : 0,06 µg.L⁻¹)</p>	-	-	Wegner et al. 2000
----	---	---	---	---	-----------------------

Analyse des résultats

Des corrélations entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires ont été rapportées (Apostoli et Schaller, 2001) ou calculées à partir des données disponibles sur des graphiques (Stiefel et al. 1980 ; Zorn et al. 1986). Vu le nombre limité et la variabilité de ces données, celles-ci sont difficilement exploitables.

4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats

Béryllium urinaire	
Traitement médicamenteux	
Prise alimentaire	
Tabac	Oui Le tabac augmenterait les concentrations urinaires de béryllium
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	
Activité physique, effort, ...	
Fréquence et durée de l'exposition	

4.4 Modalités de prélèvements

4.4.1 Moment du prélèvement

Morton et al. (2011) ont observé que les concentrations urinaires de béryllium provenant d'échantillons urinaires prélevés en fin de poste et en fin de semaine chez les travailleurs d'une fonderie d'aluminium étaient 47% plus élevées qu'en début de semaine, avec une augmentation des valeurs moyennes de 4,1 ng.L⁻¹ à 6,1 ng.L⁻¹.

Du fait de l'incertitude des données de toxicocinétique aucun moment de prélèvement ne peut être recommandé. Toutefois le FIOH et la DFG recommande d'effectuer le prélèvement en fin de poste et fin de semaine.

4.4.2 Méthode de prélèvement

Il est recommandé d'effectuer le prélèvement en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination. Le prélèvement est réalisé dans des flacons en plastique.

4.4.3 Conservation, transport des prélèvements

Selon les bonnes pratiques de conservation des échantillons biologiques, l'échantillon est stocké dans un réfrigérateur.

5 Biométrie

BERYLLIUM URINAIRE

Contrôle qualité interlaboratoire

University Erlangen-Nuremberg (Allemagne) : G-EQUAS

Technique d'analyse	Limite de détection Limite de quantification	Fidélité	Justesse	Etalon de référence	Référence bibliographique
Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (ICP-MS)	0,007 µg.L ⁻¹ 0,05 µg.L ⁻¹	C _v <10%	Non renseigné		UCL 2013
	0,002 µg.L ⁻¹ 0,006 µg.L ⁻¹			Yttrium et germanium	Morton et al. 2011
	0,0006 µg.L ⁻¹	Non renseigné		germanium	Morton et al, 2014*
	0,009 µg.L ⁻¹				Heitland et al. 2006a
	0,03 µg.L ⁻¹				Apostoli et Schaller 2001

*Source : Base de données BIOTOX :

<http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html>

ICP-MS = Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence. C_v = coefficient de variation

*participe à aucun contrôle de qualité externe pour cette analyse (G-EQUAS).

6 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Recommandation du CES VLEP (Afsset, 2010)

Le CES-VLEP a considéré que la cancérogénicité du béryllium et de ses composés s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil chez l'Homme. Cependant, au moment de la rédaction de ce rapport, le CES-VLEP a jugé les données scientifiques disponibles, relatives au cancer du poumon suite à une exposition au béryllium et/ou à ses composés, insuffisantes pour mener une démarche d'évaluation quantitative de risque sanitaire pour dériver une relation dose-réponse aux faibles doses et leur corrélérer un excès de risque unitaire. Le CES-VLEP a estimé néanmoins nécessaire de recommander une VLEP « pragmatique » basée sur un autre effet que le cancer pulmonaire afin de limiter les niveaux d'exposition des travailleurs.

Ainsi, le CES a recommandé de fixer une **valeur limite d'exposition professionnelle-8h** pour les composés du béryllium à **0,01 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$** .

Cette recommandation a pour objectif de prévenir, sur les lieux de travail du risque de béryllose chronique. Il est à noter qu'au regard des données actuellement disponibles, la valeur de 0,01 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ retenue devrait également permettre de protéger de l'effet sensibilisant du béryllium et de ses composés.

Dans la mesure où il n'existait pas dans la littérature de données permettant d'établir une VLCT afin de protéger d'éventuels effets toxiques immédiats ou à court terme, le CES n'a pas pu recommander une valeur pour la fixation d'une VLCT.

Même si la sensibilisation cutanée n'est pas un critère d'attribution de la mention "peau", le **CES a recommandé d'attribuer cette mention pour le béryllium et ses composés** car les conséquences d'une sensibilisation au béryllium dépassent la simple atteinte cutanée (eczéma). Des pathologies immuno-allergiques générales particulièrement préoccupantes peuvent résulter de la pénétration du béryllium par la voie cutanée.

Le CES VLEP a également informé que la surveillance des niveaux de contamination des surfaces constitue un outil complémentaire indispensable pour la réduction des expositions.

6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues

Béryllium urinaire

Aucune étude chez l'Homme en milieu professionnel ne met en relation des concentrations urinaires de béryllium et la survenue d'effets sanitaires (en particulier les effets cancérogènes et la béryllose chronique).

Des relations entre les concentrations urinaires de béryllium et les concentrations atmosphériques de béryllium peuvent s'observer. Toutefois, en raison de leur nombre limité et des divergences importantes entre les études, elles ne permettent pas l'élaboration de valeur limite biologique. Des études ultérieures sont nécessaires pour mieux définir ces relations.

Par ailleurs, aucune étude depuis 2001 n'a évalué la relation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de béryllium en milieu professionnel. Malgré une amélioration des méthodes de détection du béryllium urinaire l'absence de donnée épidémiologique ne permet pas à ce jour de recommander de valeur limite biologique.

Proposition de valeurs biologiques de référence

Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de béryllium sur de grands effectifs en population générale.

Dans l'étude belge de Hoet et al., 2013 réalisée chez 1022 sujets, la valeur pour le 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations urinaires des sujets est inférieure à la limite de détection de 7 ng.L⁻¹.

Il est à noter une étude de Devoy et al. 2013 qui décrit une méthode de dosage encore plus sensible (analyse par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif suivant une étape de pré-concentration) permettant d'atteindre une limite de détection de 0,6 ng.L⁻¹. Les données de cet article ne permettent toutefois pas d'en tirer des informations sur les valeurs de béryllium urinaire en population générale.

Utilisant la même méthode de dosage, Morton et al. 2014 ont réalisé une étude chez 132 sujets adultes non exposés professionnellement au béryllium et résidant au Royaume-Uni. Les auteurs rapportent une limite de quantification de 0,6 ng.L⁻¹ et évalue un 95^{ème} percentile à 11,6 ng.L⁻¹. L'utilité de cette étude est limitée par le fait que l'échantillon n'est pas jugé représentatif de la population générale par les auteurs.

Le CES VLEP recommande comme VBR une valeur inférieure à 7 ng.L⁻¹, la valeur de 7 ng.L⁻¹ correspondant à la limite de détection de la méthode d'analyse utilisée dans l'étude de Hoet et al de 2013, seule étude considérée comme représentative pour la population générale française.

6.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu

Béryllium urinaire

Morton et al. (2011) ont observé que les concentrations urinaires de béryllium provenant d'échantillons urinaires prélevés en fin de poste et en fin de semaine chez les travailleurs d'une fonderie d'aluminium³¹ étaient 47% plus élevées qu'en début de semaine, avec une augmentation des valeurs moyennes de 4,1 ng.L⁻¹ à 6,1 ng.L⁻¹.

Du fait de l'incertitude des données de toxicocinétique aucun moment de prélèvement ne peut être recommandé. Toutefois le FIOH et la DFG recommande d'effectuer le prélèvement en fin de poste et fin de semaine.

Pour éviter les contaminations, il est recommandé en général d'effectuer le prélèvement en dehors des locaux de travail après une douche ou s'être lavé les mains et le méat urétral, et après un changement de vêtements (FIOH 2015, INRS 2003 rév. 2015).

Selon les bonnes pratiques de conservation des échantillons biologiques, l'échantillon est à stocker dans un réfrigérateur.

6.3 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats

Béryllium urinaire

Le tabac augmente les concentrations urinaires de béryllium (IRSST 2012b, INRS 2003 rév. 2015). Morton et al. (2011) ont analysé les concentrations urinaires de béryllium (n=306) chez 167 personnes professionnellement exposées dans une usine de production et de recyclage d'aluminium (béryllium contenu dans la bauxite en tant qu'impureté) (faible exposition). Cent

³¹ exposés à des impuretés de minerai de bauxite

trente-cinq travailleurs ont fourni des échantillons d'urine au début et à la fin de la semaine de travail. L'analyse statistique des résultats a montré que les travailleurs qui fumaient avaient des niveaux de béryllium urinaire 37% plus élevés que ceux qui ne fumaient pas.

Les auteurs ont remarqué que ce résultat pouvait s'expliquer soit par un transfert main-bouche de béryllium soit par le fait que les cigarettes pourraient contenir du béryllium.

Comme rapporté par ATSDR (2002), Reeves et al. (1986) ont mesuré 0,47-0,74 µg de béryllium par cigarette dans trois paquets de cigarettes de marques allemandes différentes, et 2-10% de béryllium dans la fumée de cigarette.

Smith et al. (1997) ont fait une revue de la littérature et ont remarqué que du béryllium était détecté dans seulement 4 des 12 études pour lesquelles le béryllium était un élément cible, et que la concentration de béryllium par cigarette variait de 0 µg à 0,0005 µg.

7 Conclusions de l'expertise collective

Indicateur biologique d'exposition retenu : béryllium urinaire

VLB basée sur un effet sanitaire : aucune

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : aucune

Valeur biologique de référence : inférieure à 7 ng.L⁻¹

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 03/07/2017

Maisons-Alfort, le

Au nom des experts du CES

« Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel »

M. Viau

Président du CES

8. Références bibliographiques

ACGIH 2002. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002), Biological exposure index feasibility assessment for beryllium and inorganic compounds. Cincinnati, OH.

ACGIH 2005. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005), ACGIH TLV-BEI booklet. Cincinnati, OH.

Anses (2010). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le béryllium et ses composés. (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France).81p

Apostoli P, Schaller KH (2001). Urinary beryllium: a suitable tool for assessing occupational and environmental beryllium exposure? *International Archives of Occupational & Environmental Health*, 74:162-166.

ATSDR (2002). US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, September 2002. Accessible on the website: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp4.pdf>

Bailey RL, Thomas CA, Deubner DC, Kent MS, Kreiss K, Schuler CR (2010). Evaluation of a preventive program to reduce sensitization at a beryllium metal, oxide and alloy production plant. *J Occup Environ Med* 52:505–512.

Balmes, J.R., Abraham, J.L., Dweik, R.A., Fireman, E., Fontenot, A.P., Maier, L.A., Muller-Quernheim, J., Ostiguy, G., Pepper, L.D., Saltini, C., others, 2014. An Official American Thoracic Society Statement: Diagnosis and Management of Beryllium Sensitivity and Chronic Beryllium Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 190, e34–e59.

Bargon J, Kronenberger H, Bergman NL, *et al.* Lymphocyte transformation test in a group of foundry workers exposed to beryllium and non-exposed controls. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986;146:211–15.

Baumgardt B, Jackwerth E, Otto H, *et al.* (1986). Trace analysis to determine heavy metal load in lung tissue a contribution to substantiation of occupational hazards. *Int Arch Occup Environ Health* 58:27-34.

Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A (2010) - Italian network for human biomonitoring of metals: preliminary results from two Regions. *Ann Ist Super Sanita* 46(3):259-65. Disponible à la page: <http://www.iss.it/publ/anna/2010/3/463259.pdf>

Borak, J., Woolf, S.H., Fields, C.A., 2006. Use of Beryllium Lymphocyte Proliferation Testing for Screening of Asymptomatic Individuals: An Evidence-Based Assessment: *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 48, 937–947. doi:10.1097/01.jom.0000232548.03207.9f

Cesbron A, Sausseureau E, Mahieu L, Couland, Guerbet M, Goullé JP. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05.

Cher DJ, Deubner DC, Kelsh MA, Chapman PS, Ray RM (2006). Assessment of the beryllium lymphocyte proliferation test using statistical process control. *Inhal Toxicol* 18(11):901-10.

Cummings KJ, Deubner DC, Day GA, Henneberger PK, Kitt MM, Kent MS, Kreiss K, Schuler CR (2007). Enhanced preventive programme at a beryllium oxide ceramics facility reduces beryllium sensitisation among new workers. *Occup Environ Med* 64:134–140.

Curtis GH (1951). Cutaneous hypersensitivity due to beryllium: a study of thirteen cases. *Arch Dermatotoxicol Syphilol* 54:470–782.

- Deubner DC, Lowney YW, Paustenbach DJ et al. (2001a): Contribution of incidental exposure pathways to total beryllium exposures. *Appl Occup Environ Hyg* 16:568-578.
- Deubner DC, Goodman M, Iannuzzi J (2001b). Variability, predictive value, and uses of the beryllium blood lymphocyte proliferation test (BLPT): preliminary analysis of the ongoing workforce survey. *Appl Occup Environ Hyg*. 2001 May;16(5):521-6
- Devoy J, Melczer M, Antoine G, Remy A, Heilier JF (2013). Validation of a standardised method for determining beryllium in human urine at nanogram level. *Anal Bioanal Chem* 405 (25):8327-36.
- DFG (2016). Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). MAK- und BAT-Werte-Liste 2013, in MAK- und BAT-Werte-Liste 2013: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. doi: 10.1002/9783527675135.oth1
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html
- DFG (2005). Greim H., The MAK-Collection for Occupational Health and Safety – Part I: MAK Value documentation, vol. 21, 107-160, 2005.
- Donovan EP, Kolanz ME, Galbraith DA, Chapman PS, Paustenbach DJ (2007). Performance of the beryllium blood lymphocyte proliferation test based on a long-term occupational surveillance program. *Int Arch Occup Environ Health* 81:165-178.
- Dutch Expert Committee for Occupational Standards (1988). Health-based Recommended Occupational Exposure Limits for Beryllium and Beryllium Compounds, Directorate-General of Labour, RA 4/88.
- Eisenbud M (1998). The standard for control of chronic beryllium disease. *Appl Occup Environ Hyg* 13:25–31.
- Epstein WL (1991). Cutaneous Effects of Beryllium. In: *Beryllium Biomedical and Environmental Aspects*, M. Rossman; O. Preuss; M. Powers, Eds. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Finch GL, Mewhinney JA, Hoover MD, et al. (1990). Clearance, translocation, and excretion of beryllium following acute inhalation of beryllium oxide by beagle dogs. *Fundam Appl Toxicol* 15:231-241.
- FIOH (2015). Finnish Institute of Occupational Health. Biomonitoring of exposure to chemicals – Guideline for specimen collection, 2015-1-15.
http://www.ttl.fi/en/work_environment/biomonitoring/pages/default.aspx
- Furchner JE, Richmond CR, London JE (1973). Comparative metabolism of radionuclides in mammals. VIII. Retention of beryllium in the mouse, rat, monkey and dog. *Health Phys* 24:293-300.
- Hart BA, Pittman DG (1980). The uptake of beryllium by the alveolar macrophage. *J Reticuloendothel Soc* 27: 49-58.
- Heitland P, Köster HD (2006a). Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clinica Chimica Acta* 365:310-318.
- Heitland P, Köster HD (2006b). Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 20:253-262.
- Henneberger PK, Cumro D, Deubner DD, Kent MS, McCawley M, Kreiss K (2001). Beryllium sensitization and disease among long-term and short-term workers in a beryllium ceramics plant. *Int Arch Occup Environ Health* 74:167–176.
- Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med*. 2013 ; 51 (4) : 839-49.

HSE (2005). EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations, 2005, dernière révision en 2013. Disponible à la page: <http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>

HSE (2011). Beryllium. A review of the health effects and the evidence for screening or surveillance in workers exposed to beryllium. RR873 Research report. Disponible à la page : <http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr873.pdf>

Hulo S, Radauceanu A, Chérot-Kornobis N, Howsam M, Vacchina V, De broucker V, Rousset D, Grzebyk M, Dzirula M, Sobaszek A, Edme JL (2016). Beryllium in exhaled breath condensate as a biomarker of occupational exposure in a primary aluminium production plant. *Int J Hyg Environ Health*. 219(1):40-7.

IARC (1993). IARC Monographs Vol. 58. Beryllium and beryllium compounds. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol58/mono58.pdf>

IARC (2012). IARC Monographs 100C, Beryllium and beryllium compounds. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-7.pdf>

INRS (2003, révisé en 2015). Biotox Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Béryllium et composés minéraux. Nature du dosage : béryllium urinaire. Fiche créée en 2003, version Juin 2016.

INRS (2005a). Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Le test de transformation lymphocytaire (TTL) ou test de prolifération lymphocytaire (TPL). Dossier médico-technique n°103 TC 104.

INRS (2005b). Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Béryllose pulmonaire. Fiche d'allergologie-pneumologie professionnelle. Documents pour le Médecin du Travail N°104 TR 36.

INRS (2006). Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Béryllium et composés minéraux. Fiche toxicologique FT 92.

INSPQ (2004a). Étude sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la grande région de Québec. Institut national de Santé Publique du Québec, Québec, 2004.

INSPQ (2004b). Poulin M, Ricard S, Le test sanguin de prolifération lymphocytaire au béryllium (Be-LPT). De la théorie à la pratique. Institut National de Santé Publique du Québec, Avril 2004.

IPCS (2001). Beryllium and beryllium compounds. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. Concise International Chemical Assessment Document 32.

IRSST (2012a). Evaluation de la toxicité du béryllium en fonction de la forme chimique et de la taille des particules. Muller, Caroline; Mazer, Bruce; Salehi, Fariba; Audusseau, Séverine; Truchon, Ginette; Lambert, Jean; L'Espérance, Gilles; Chevalier, Gaston; Philippe, Suzanne; Cloutier, Yves; Larivière, Pierre; Zayed, Joseph. Etudes et recherches / rapport R-637, Montréal, IRSST, 2012, 55 pages. Available on page: <https://www.irsst.gc.ca/media/documents/PubIRSST/R-637.pdf>

IRSST (2012b). Guide de surveillance biologique de l'exposition - Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats (7e édition). Truchon, Ginette; Tardif, Robert; Lavoué, Jérôme; Drolet, Daniel; Lévesque, Martine; Boucher, Julie Etudes et recherches / Guide technique T-03, Montréal, IRSST, 2012, 107 pages. ISBN 978-952-261-357-8 (PDF). Disponible à la page: http://www.ttl.fi/en/publications/Electronic_publications/Documents/Biological_monitoring_2012.pdf

Kolanz ME (2001). Introduction to beryllium: uses, regulatory history, and disease. *Appl Occup Environ Hyg* 16 :559-567

- Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Wiedemann H, Barna B (1997). Risks of beryllium disease related to work processes at a metal, alloy, and oxide production plant. *Occup Environ Med.* 1997 Aug;54(8):605-12.
- Maier LA (2001). Beryllium health effects in the era of the beryllium lymphocyte proliferation test. *Appl Occup Environ Hyg* 16:514–520.
- Meehan WR, Smythe LE (1967). Occurrence of beryllium as a trace element in environmental materials. *Environ Sci Technol* 1:839-844.
- Middleton DC, Lewin MD, Kowalski PJ, Cox SS, Kleinbaum D (2006). The BeLPT: algorithms and implications. *American Journal of Industrial Medicine* 49:36-44.
- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, Nicolaou G, Alessio L, Capodaglio E. (1990) Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *The Science of the Total Environment* 95:89-105.
- Morton J, Leese E, Cotton R, Warren N, Cocker J (2011). Beryllium in urine by ICP-MS: a comparison of low level exposed workers and unexposed persons. *Int Arch Occup Environ Health* 84:697–704
- Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J (2014). Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult. *Toxicology Letters* 231:179–193
- Mullen AL, Stanley RE, Lloyd SR, Moghissi AA (1972). Radioberyllium metabolism by the dairy cow. *Health Phys* 22(1): 17-22.
- OEHHA (2003). Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), Public Health Goals for Chemicals in Drinking Water: Beryllium and beryllium compounds Pesticide and Epidemiology and Toxicology Branch, OEHHA, California Environmental Protection Agency, Deputy Director for Scientific Affairs, September 2003.
- Pott GB, Palmer BE, Sullivan AK, Silveira L, Maier LA, Newman LS, Kotzin BL, Fontenot AP (2005). Frequency of beryllium-specific, TH1-type cytokine-expressing CD4+ T cells in patients with beryllium-induced disease. *J Allergy Clin Immunol* 115(5):1036–1042.
- Reeves AL (1986). Beryllium. In: Friberg L., Nordberg GF, & Vouk V, ed. *Handbook on the toxicology of metals*. 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford, Elsevier, Science Publishers, Vol. II, pp. 95-116.
- Rhoads K, Sanders CL (1985). Lung clearance, translocation, and acute toxicity of arsenic, beryllium, cadmium, cobalt, lead, selenium, vanadium, and ytterbium oxides following deposition in rat lung. *Environ Res* 36:359-378.
- Rossmann 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.
- Sanders CL, Cannon WC, Powers GJ, et al. (1975). Toxicology of high-fired beryllium oxide inhaled by rodents. *Arch Environ Health* 30:546-551.
- Sawyer R, Abraham JL, Daniloff E, Newman LS (2005). Secondary ion mass spectroscopy demonstrates retention of beryllium in chronic beryllium disease granulomas. *J. Occup. Environ. Med.* 47, 1218–1226.
- Schuler CR, Kent MS, Deubner DC, Berakis MT, McCawley M, Henneberger PK, Rossmann MD, Kreiss K (2005). Process-related risk of beryllium sensitization and disease in a copper-beryllium alloy facility. *Am J Ind Med* 47:195–205.
- Schuler CR, Virji MA, Deubner DC, Stanton ML, Stefaniak AB, Day GA, Park JY, Kent MS, Sparks R, Kreiss K (2012). Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 3: Exposure-response in short-term workers. *Scand J W Environ Health* 38(3):270–281.

SCOEL (2016, document draft). SCOEL/REC/175 Beryllium and inorganic beryllium compounds. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Draft Document for public consultation 2016-08-29. European Commission, Brussels.

Smith CJ, Livingston SD, Doolittle DJ (1997). An international literature survey of "IARC Group I carcinogens" reported in mainstream cigarette smoke. *Food Chem Toxicol* 1997 Oct-Nov;35(10-11):1107-30.

Sprince NL, Kami H & Hardy HL (1976). Current (1975) problem of differentiating between beryllium disease and sarcoidosis. *Ann N'Y Acad Sci* 278, 654-664

Stange AW, Furman FJ, Hilmas DE (2004). The beryllium lymphocyte proliferation test: Relevant issues in beryllium health surveillance. *Am J Ind Med* 46:453-462.

Stefaniak AB, Day Ga, Hoover MD (2006). Differences in dissolution behavior in a phagolysosomal simulant fluid for single-constituent and multi-constituent materials associated with beryllium sensitization and chronic beryllium disease. *Toxicol in Vitro* 20(1):82-95.

Stefaniak AB, Virji MA, Day GA (2011a). Dissolution of beryllium in artificial lung alveolar macrophage phagolysosomal fluid. *Chemosphere*. 2011;83(8):1181–1187.

Stefaniak AB, Virji MA and Day GA (2011b). Release of Beryllium from Beryllium-Containing Materials in Artificial Skin Surface Film Liquids. *Ann. Occup. Hyg.* 2011, Vol. 55, No. 1, pp. 57–69.

Stefaniak AB, Virji MA, Day GA (2012). Release of beryllium into artificial airway epithelial lining fluid. *Archives of Environmental & Occupational Health*. Vol 67, No. 4

Stiefel T, Schulze K, Zorn H, et al. (1980). Toxicokinetic and toxicodynamic studies of beryllium. *Arch Toxicol* 45:81-92.

Strupp C (2011). Beryllium metal I. Experimental results on acute oral toxicity, local skin and eye effects, and genotoxicity. *Ann Occup Hyg* 55:30–42.

SUVA (2014). Valeurs limites d'exposition aux postes de travail 2014. VME/VLE, VBT valeurs admissibles pour agents physiques. SUVA. Référence 1903.f. Disponible à la page : [https://extra.suva.ch/suva/b2c/download/\(cpgnum=1&layout=7.01-15_1_71_126_6_123&cquery=&cadvsearch=false&uiarea=1&care=50328D134DA837E0E1008000A630358&cittem=50328D134DA837E0E1008000A6303584BE36A0A36148016E1008000A630387\)/.do;jsessionid=nLHzjKpC7PU0D2erjiU3nL380OjfRAFykRoe_SAP9fdnqj8uvXyxbzGXdG5_ilim;saplb_*\(J2EE505057620\)505057650?doctype=pdf&docid=00000000000004490&file=1903_F.pdf](https://extra.suva.ch/suva/b2c/download/(cpgnum=1&layout=7.01-15_1_71_126_6_123&cquery=&cadvsearch=false&uiarea=1&care=50328D134DA837E0E1008000A630358&cittem=50328D134DA837E0E1008000A6303584BE36A0A36148016E1008000A630387)/.do;jsessionid=nLHzjKpC7PU0D2erjiU3nL380OjfRAFykRoe_SAP9fdnqj8uvXyxbzGXdG5_ilim;saplb_*(J2EE505057620)505057650?doctype=pdf&docid=00000000000004490&file=1903_F.pdf)

Thomas CA, Bailey RL, Kent MS, Kreiss K, Schuler CR (2009). Efficacy of a program to prevent beryllium sensitization among new employees at a copper-beryllium alloy processing facility. *Public Health Rep* 124(Suppl 1):112–124.

Thomas CA, Deubner DC, Stanton ML, Kreiss K, Schuler CR (2013). Long-term efficacy of a program to prevent beryllium disease. *American Journal of Industrial Medicine* 56:733-741.

UCL (2013). Université Catholique de Louvain - Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology (UCL – LTAP). Beryllium: urine. Mise à jour: octobre 2013. Disponible à la page: http://www.toxi.ucl.ac.be/documents/be_u.htm

US EPA (1998). U.S. Environmental Protection Agency. Toxicological Review of Beryllium and compounds, EPA/635/R-98/008, April 1998.

Wegner R, Heinrich-Ramm R, Nowak D, et al (2000). Lung function, biological monitoring, and biological effect monitoring of gemstone cutters exposed to beryls. *Occup Environ Med* 57: 133-139.

WHO (1990). International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 106, Beryllium. ILO WHO, 1990. Accessible on the website: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc106.htm>

Yoshida T, Shima S, Nnagaoka K, Taniwaki H, Wada A, Kurita H, Morita K (1997). A study on the peryllium lymphocyte transformation test and the béryllium levels in working environment. *Ind Health* 35:374-379.

Zorn H, Stiefel T, Porcher H. (1986). Clinical and analytical follow-up of 25 persons exposed accidentally to beryllium. *Toxicol Environ Chem* 2:163-171.

ANNEXES

Annexe 1 : Test de prolifération lymphocytaire (Be-LPT) sanguin

Il convient de distinguer tout d'abord l'atteinte aiguë ou "acute beryllium disease" (ABD), décrite au cours des années 40 lors de la première utilisation industrielle du béryllium aux Etats-Unis (DeNardi et al. 1949 ; Van Ordstrand et al. 1945 cités dans Cumming et al., 2009) et la "chronic beryllium disease" (CBD) ou béryllose. Les travailleurs exposés à des concentrations atmosphériques supérieures à $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$, développaient, jusqu'à dans 25% des cas, une pneumopathie aiguë d'origine toxique suivant un schéma traditionnel dose-réponse. Des mesures de prévention s'en sont suivies très rapidement : la U.S. Atomic Energy Commission fixe dès 1949 une valeur limite d'exposition-8h atmosphérique de $2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ et un pic (15 min) maximal de $25 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Cette valeur a été fondée sur la présomption que la toxicité du béryllium était similaire à celle des métaux lourds au poids atomique près. Depuis son instauration, presque plus aucun cas d'ABD ne sera décrit dans les décennies suivantes.

Toutefois la deuxième forme d'atteinte, de type chronique, connue sous le nom de "chronic beryllium disease" (CBD) ou béryllose, demeurait patente. Le tableau clinique de cette pneumoconiose est quasi identique à celui de la sarcoïdose. Quelques mois à plusieurs années suivant l'exposition, apparaissent des symptômes comme toux, dyspnée, douleur thoracique et altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement).

Ces signes fonctionnels sont secondaires au développement d'une atteinte granulomateuse au sein du parenchyme pulmonaire, et sur le point de vue fonctionnel respiratoire, d'un syndrome restrictif, mixte et éventuellement d'une diminution de la DLCO (mesure de la capacité de transfert du monoxyde de carbone). Les critères diagnostiques précis de la CBD sont définis par la American thoracic society en Juin 2014 (Balmes et al. 2014). Le mécanisme physiopathologique précis de la CBD demeure cependant peu clair à nos jours.

Il est intéressant de constater qu'une analyse de l'histoire naturelle de la maladie sur les premiers cas décrits orientait vers une étiologie immuno-allergique :

- DeNardi et al. 1949 (cité dans Cumming et al. 2009) signalaient qu'une large proportion du personnel exposé développait une dermatite sévère, récurrente au cours d'expositions répétées malgré des mesures de protection. De plus, les personnes présentant cette hypersensibilité cutanée étaient plus susceptibles de développer l'atteinte pulmonaire aiguë.

- Le constat que les effets de la CBD apparaissent à bien plus faible dose que l'atteinte toxicologique "classique" de l'ABD, et ce malgré des réductions successives des valeurs limites d'exposition, suggérant un mécanisme de type allergique.

En 1951, Curtis met en évidence que l'application de patch test avec du fluorure de béryllium entraîne une réaction positive chez 13 des 13 sujets ayant été exposés chroniquement au béryllium ; de plus 8 sur 16 témoins ont développé une réponse positive, démontrant ainsi que les sels de béryllium sont des sensibilisants cutanés chez l'Homme. En 1955, Sneddon rapporte le cas d'un patient ayant développé un granulome sous-cutané dans le site de réalisation d'un patch test aux sels solubles (sans plus de précision) de béryllium 3 semaines après sa réalisation.

C'est en 1970 que Hanifin et al. décrivent une réponse cellulaire *in vitro* inédite, concernant les lymphocytes circulants prélevés sur 7 sujets présentant une sensibilisation cutanée avec granulomateuse retardée aux sels de béryllium (BeO, BeSO₄).

Ces lymphocytes subissaient une "transformation blastocytaire typique" (en microscopie optique) après une exposition à l'oxyde de béryllium ou au sulfate de béryllium *in vitro*. L'intensité de la transformation était dépendante de la concentration, et maximale entre les

5^{ème} et 6^{ème} jours, alors qu'aucune réaction n'était observée avec les lymphocytes de sujets non sensibilisés.

En 1973, Deodhar signale que le degré de la réaction serait corrélé à la sévérité clinique de la CBD.

En 1982, Williams et Williams modifient la technique, en utilisant le degré d'intégration (intake) de thymidine tritiée comme critère de positivité. Cette même année, Epstein et al. décrivent un test positif réalisé avec des lymphocytes isolés sur le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LAB). Le test était également positif sur le sang périphérique.

Ces éléments d'expérimentation *in vitro* ont contribué sur deux points :

- le premier, théorique, est la preuve expérimentale d'une composante immunologique dans la CBD, avec cependant une méconnaissance du rôle que jouent les lymphocytes de réactivité spécifique pour le béryllium dans la pathogénèse de la CBD et la constitution des granulomes pulmonaires ;

- le deuxième est l'émergence du test de prolifération lymphocytaire au Be (Be-LPT) comme méthode de choix pour détecter une sensibilisation, alors que le patch-test cutané tombe en défaveur en raison de son potentiel sensibilisant chez le sujet indemne et potentiellement aggravant chez un patient atteint de CBD.

En 1989, Kreiss et al. ont évalué le Be-LPT sanguin en tant qu'outil de dépistage en milieu de travail et rapportent une bonne reproductibilité, justifiant son utilisation pour une surveillance. Ils constatent également qu'un groupe de travailleurs asymptomatiques présentaient des Be-LPT positifs. Ultérieurement des explorations chez les travailleurs sensibilisés ont mis en évidence une granulomatose pulmonaire ainsi que la positivité du Be-LPT dans le LBA. La conclusion des auteurs est que le Be-LPT sanguin serait utile pour le dépistage de formes précliniques de CBD et une aide pour sa prévention. En 1989, Kreiss et al. réalisent le Be-LPT sanguin chez 51 travailleurs parmi 5000, dans une entreprise où 3 cas de CBD avaient été précédemment décrits chez des anciens travailleurs. Parmi eux, 6 présentaient des tests anormaux (positifs) ; ce groupe était caractérisé par une durée d'exposition significativement plus longue (moyenne de 23 versus 11 ans). Des explorations invasives ont été réalisées par la suite chez 5 d'entre eux après consentement, 4 s'avérant avoir des lésions caractéristiques de CBD.

Depuis la publication de cet article, le Be-LPT fut intégré dans certaines industries aux Etats-Unis. Les résultats de cette surveillance fournissent une grande partie de la littérature étudiant l'exposition en milieu professionnel au béryllium (Kreiss et al. 1993 ; Stange et al. 1996 ; Kreiss et al. 1997 ; Newman et al. 2005 ; Henneberger et al. 2001 ; Deubner et al. 2001 ; Sackett et al. 2004 ; Schuler et al. 2005 ; Taiwo et al. 2010).

En dépit de son intérêt potentiel pour le dépistage, le diagnostic et la prévention de la béryllose, la question de la validité de ce test a été abordée par plusieurs auteurs.

En tant que test de dépistage, sa valeur prédictive positive vis-à-vis de la CBD a été évaluée à 39% pour un seul test et à 49% pour un double-test (Deubner et al. 2001).

Plusieurs études signalent une importante variabilité intra et inter-laboratoire du test (Kreiss et al. 1997, Deubner et al. 2001, Maier 2001, Stange et al. 2004, Pott et al. 2005, Schuler et al. 2005, Donovan et al. 2007, Borak et al. 2006, Cher et al. 2006).

En 2007, une étude menée par l'IRSST retrouve une précision inter-laboratoire de 87% considérée comme fiable lorsque les méthodologies utilisées par les 2 laboratoires sont harmonisées et que les résultats sont analysés avec la méthode de calcul de l'indice de stimulation. Ils indiquent dans leurs conclusions que les faibles variations inter-laboratoires observées sont causées principalement par l'utilisation de lots différents de sérum, par l'utilisation de sources différentes d'antigène *Candida albicans* et par l'effet cytotoxique du béryllium sur des cellules normales à la concentration la plus élevée (10^{-4} M). La précision

inter-laboratoire du Be-LPT pourrait donc être encore améliorée si les laboratoires utilisaient les mêmes sources de sérum humain et de *Candida albicans*. Des recommandations sont également formulées quant à la mise en place d'un programme de contrôle de la qualité inter-laboratoires (établissement d'une séquence d'un certain pourcentage (5 ou 10%) de tests par le même laboratoire ou un second, l'analyse d'échantillons en duplicata selon une formule de réception à l'aveugle des échantillons et un audit des laboratoires par un organisme reconnu). Au-delà des limites liées à la non uniformité des méthodes de culture cellulaire et de mesures, il existe une limite intrinsèque liée à tout prélèvement sanguin : notamment pour des populations cellulaires circulantes comme les lymphocytes. En effet, ces derniers possèdent une capacité de migration tissulaire, compartimentation, prolifération et de quiescence *in vivo* qui est source de variabilité intra-individuelle. Logiquement la question qui s'en suit est celle de la réversibilité du test. Elle a été soulevée par Donovan et al. en 2007, ainsi que par 4 autres auteurs, et a été attribuée à des possibles faux négatifs, faux positifs ou à une régression de la maladie, mais sans que cela puisse être confirmé. Parmi les cas les plus remarquables, on retrouve dans une étude longitudinale menée avec des patients atteints de CBD en 2011 par Duggal et (2010), que 17% (2/7) des sujets présentant une CBD cliniquement active avaient par la suite négativé leur test (double test négatif) ; ce chiffre était de 27% (4/15) pour ceux ne présentant plus aucune manifestation clinique.

La sensibilité du test ne peut être évaluée en regard de la sensibilisation à défaut de méthode alternative (le patch-test étant une méthode potentiellement nuisible). Finalement, en tant que marqueur d'effet biologique « précoce », il est important de souligner que le bénéfice attendu d'une intervention fondée sur le Be-LPT (arrêt de l'exposition de personnes sensibilisées) n'a pas été évalué de manière convenable par des essais randomisés avec témoins (Borak et al. 2006). Il n'existe aucune preuve que cette intervention améliore le pronostic, en sachant notamment que la progression vers la CBD peut survenir même des années après l'arrêt de l'exposition.

En conclusion, compte-tenu de l'absence de données permettant de déterminer sa spécificité, de la variabilité des résultats concernant sa sensibilité, de sa valeur prédictive positive peu élevée et des variabilités intra et inter-laboratoires, le Be-LPT ne peut pas être recommandé pour le suivi des expositions professionnelles au béryllium.

Références bibliographiques

Balmes JR, Abraham JL, Dweik RA, Fireman E, Fontenot AP, Maier LA, Muller-Quernheim J, Ostiguy G, Pepper LD, Saltini C, others, (2014). An Official American Thoracic Society Statement: Diagnosis and Management of Beryllium Sensitivity and Chronic Beryllium Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 190, e34–e59.

Borak J, Woolf SH, Fields CA (2006). Use of Beryllium Lymphocyte Proliferation Testing for Screening of Asymptomatic Individuals: An Evidence-Based Assessment: *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 48, 937–947. doi:10.1097/01.jom.0000232548.03207.9f

Cher DJ, Deubner DC, Kelsh MA, Chapman PS, Ray RM (2006). Assessment of the beryllium lymphocyte proliferation test using statistical process control. *Inhal Toxicol* 18(11):901-10.

Cummings, K.J., Stefaniak, A.B., Virji, M.A., Kreiss, K., 2009. A Reconsideration of Acute Beryllium Disease. *Environmental Health Perspectives* 117, 1250–1256. doi:10.1289/ehp.0800455

- Curtis GH (1951). Cutaneous hypersensitivity due to beryllium: a study of thirteen cases. *Arch Dermatotoxicol Syphilol* 54:470–782.
- Deodhar, S.D., Barna, B., Van Ordstrand, H.S., 1973. A study of the immunologic aspects of chronic berylliosis. *CHEST Journal* 63, 309–313.
- Deubner DC, Goodman M, 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*. 2001 May;16(5):521-6
- Donovan EP, Kolanz ME, Galbraith DA, Chapman PS, Paustenbach DJ (2007). Performance of the beryllium blood lymphocyte proliferation test based on a long-term occupational surveillance program. *Int Arch Occup Environ Health* 81:165-178.
- Duggal M, Deubner DC, Curtis AM et Cullen MR, 2010. Long-term follow-up of beryllium sensitized workers from a single employer. *BMC Public Health*. 2010 Jan 4;10:5. doi: 10.1186/1471-2458-10-5.
- Hanifin, J.M., Epstein, W.L., Cline, M.J., 1970. In vitro studies of granulomatous hypersensitivity to beryllium. *J Invest Dermatol* 55, 284–288.
- Henneberger PK, Cumro D, Deubner DD, Kent MS, McCawley M, Kreiss K (2001). Beryllium sensitization and disease among long-term and short-term workers in a beryllium ceramics plant. *Int Arch Occup Environ Health* 74:167–176.
- IRSST (2007). Concordance interlaboratoire des tests de prolifération lymphocytaire induite par le béryllium (BeLPT). Pauline Brousseau, Michel Rossignol, Chantal Dion, Nadine Sicard, Séverine Audusseau, Bruce Mazer. Etudes et recherches / rapport R-538, Montréal, IRSST, 2007, 44 pages.
- Kreiss, K., Newman, L.S., Mroz, M.M., Campbell, P.A., 1989. Screening blood test identifies subclinical beryllium disease. *J Occup Med* 31, 603–608.
- Kreiss K, Wasserman S, Mroz MM, Newman LS. Beryllium screening in the ceramics industry (1993). Blood lymphocyte test performance and exposure-disease relations. *J Occup Med* 35(3):267-74.
- Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Wiedemann H, Barna B (1997). Risks of beryllium disease related to work processes at a metal, alloy, and oxide production plant. *Occup Environ Med*. Aug;54(8):605-12.
- Maier LA (2001). Beryllium health effects in the era of the beryllium lymphocyte proliferation test. *Appl Occup Environ Hyg* 16:514–520.
- Newman LS., Mroz MM, Balkissoon R, Maier LA 2005. Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: a longitudinal study of disease risk. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 171, 54–60. doi:10.1164/rccm.200402-190OC.
- Pott GB, Palmer BE, Sullivan AK, Silviera L, Maier LA, Newman LS, Kotzin BL, Fontenot AP (2005). Frequency of beryllium-specific, TH1-type cytokine-expressing CD4+ T cells in patients with beryllium-induced disease. *J Allergy Clin Immunol* 115(5):1036–1042.
- Sackett HM, Maier LA, Silveira LJ, Mroz MM, Oqden LG, Murphy JR, Newman LS (2004). Beryllium medical surveillance at a former nuclear weapons facility during cleanup operations. *J Occup Environ Med* 46(9):953-61.
- Schuler CR, Kent MS, Deubner DC, Berakis MT, McCawley M, Henneberger PK, Rossman MD, Kreiss K (2005). Process-related risk of beryllium sensitization and disease in a copper-beryllium alloy facility. *Am J Ind Med* 47:195–205.
- Sneddon IB (1955) Berylliosis: a case report. *Br Med J* 18;1(4928):1448-50.

Stange AW, Fuman FJ, Hilmas DE (1996). Rocky flats beryllium health surveillance. Environ Health Perspect. 104 supp 5:981-6.

Taiwo OA, Slade MD, Cantley LF, Kirsche SR, Wesdock JC, Cullen MR (2010). Prevalence of beryllium sensitization among aluminium smelter workers. Occup Med (Lond). Oct;60(7):569-71.

Annexe 2 : Données bibliographiques sur les corrélations entre les concentrations atmosphériques de béryllium et l'indicateur biologique d'effet Be-LPT

Plusieurs études épidémiologiques intégrant des mesures de concentrations atmosphériques et des résultats de Be-LPT ont été recensées dans la littérature.

Schuler et al. (2005) ont mené une étude transversale dans une installation d'alliages de cuivre-béryllium aux États-Unis. La durée d'emploi médiane était de 16 ans (de <1 à 45 ans), et 89% des participants (136/153) étaient des hommes. Onze des participants avaient été préalablement exposés au béryllium. Neuf participants ont été exclus de l'étude en raison de l'incertitude des résultats du Be-LPT (nombre final de participants : 144).

Aux fins de l'analyse des facteurs de risque de la béryllose, les auteurs ont inclus six cas connus : un travailleur diagnostiqué l'année précédant l'enquête, quatre diagnostiqués pendant l'enquête et un diagnostiqué après l'enquête (6/144 = 4%).

Aux fins de l'analyse des facteurs de risque de la sensibilisation au béryllium, les auteurs ont considéré comme travailleurs sensibilisés un groupe de 8 travailleurs qui ont eu des résultats de Be-LPT positifs suite à l'analyse effectuée par les deux laboratoires différents. Parmi ces 8 travailleurs, 4 avaient développé une béryllose et 2 avaient développé une béryllose un an avant ou un an après l'enquête (10/144 = 7%). Les travailleurs ayant été exposés au béryllium moins d'une année à une année, soit 13% (2/15), étaient sensibilisés mais n'avaient pas de béryllose.

Les auteurs ont analysé le risque entre quatre catégories différentes de travail : production de barres et fils, production de bandes de métal, support à la production et administration. Ainsi, la prévalence de béryllose (7%, 6/81 personnes) était significativement plus élevée ($p < 0,05$) pour les travailleurs de la catégorie production de barres et fils. Dans cette catégorie, la prévalence de béryllose était surtout élevée chez les travailleurs qui avaient des activités reliées au pointage et au chanfreinage (21%, 6/81), au recuit et décapage de fil (10%, 4/39) et au tréfilage (10%, 4/42). La prévalence de sensibilisation était également la plus élevée pour la catégorie production de barres et fils (résultat non significatif). Ainsi, la prévalence de sensibilisation pour les activités liées au pointage et au chanfreinage était de 21% (3/14, $0,05 < p < 0,10$), de 13% (5/40) pour celles liées au recuit et décapage de fil, et de 14% (6/44, $0,05 < p < 0,10$) pour celles liées au tréfilage. Des comparaisons statistiques ont aussi été effectuées avec une population témoin constituée de travailleurs n'ayant jamais travaillé dans une des quatre catégories mentionnées précédemment.

Les données disponibles concernant les mesures pour évaluer la masse totale de béryllium dans l'air des années 1969 à 2000 comprenaient 650 prélèvements individuels (2 l/min, pendant 8 heures ou la durée d'un poste), 4524 prélèvements d'ambiance (pompe à haut débit 3000 l/min, pendant 30 minutes) et 815 prélèvements d'ambiance à proximité des voies respiratoires (mesures à haut débit et courte durée). Les valeurs médianes de béryllium dans l'air obtenues par les prélèvements individuels étaient plus élevées pour la catégorie production de barres et fils ($0,06 \mu\text{g}/\text{m}^3$) que pour les trois autres catégories ($0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Plus spécifiquement, ces valeurs étaient de $0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($< 0,01-1,58$) pour les activités liées au pointage et au chanfreinage, de $0,12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0,01-7,80$) pour celles liés au recuit et au décapage de fil, et de $0,06 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0,01-0,38$) pour celles liés au tréfilage. Pour ces trois activités, la fraction des échantillons dépassant la valeur de $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ était de 6%, 54% et 13%, respectivement. Pour les autres activités de la catégorie production de barres et fils, ainsi que pour les trois autres catégories, moins de 7% de la fraction des échantillons avaient une valeur supérieure à $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

En résumé, l'incidence de la sensibilisation au béryllium et l'incidence de la béryllose étaient statistiquement significative, et étaient reliées à certaines activités avec une concentration

médiane de béryllium dans l'air variant de 0,03 à 0,12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et avec un quart des échantillons de prélèvement individuel supérieurs à 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Par contre, aucun risque significatif n'a été trouvé pour les activités avec une concentration médiane de béryllium dans l'air variant de 0,02 à 0,11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et avec moins de 5% des échantillons de prélèvement individuel supérieurs à 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Kelleher et al. (2001) ont réalisé une étude cas-témoins dans une installation d'usinage de précision de béryllium aux États-Unis. Cette installation utilise le béryllium sous forme de métal, d'oxyde et d'alliages, ainsi que d'autres métaux. La durée moyenne d'emploi était de 11,7 ans (de 1 mois à 29 ans), et 90% des 235 participants étaient des hommes. Neuf participants ont été exclus de l'étude en raison du manque de données sur leur exposition professionnelle antérieure au béryllium (nombre final de participants : 226). Les cas (n=20) comprenaient des travailleurs qui étaient sensibilisés au béryllium et des travailleurs qui avaient une béryllose. Les témoins (n=206) étaient des travailleurs qui n'étaient pas sensibilisés au béryllium et n'avaient pas de béryllose.

Des mesures individuelles (n = 100) ont été effectuées pour chaque type de poste afin de mesurer l'exposition totale et l'exposition aux particules d'un diamètre aérodynamique $<1 \mu\text{m}$ et $<6 \mu\text{m}$. L'exposition cumulative a été calculée comme la somme de l'estimation de l'exposition par type de poste en fonction des années travaillées à ce poste ($\sum(\text{estimation de l'exposition par type de poste} \times \text{nombre d'années travaillées à ce poste})$). L'exposition individuelle pondérée par la durée totale de l'emploi a été calculée comme la somme du ratio de l'exposition par type de poste en fonction du nombre d'années travaillées à ce poste par le nombre d'années totales travaillées ($\sum[(\text{exposition par type de poste} \times \text{années dans ce poste})/\text{années totales travaillées}]$). Suite à ces estimations, les travailleurs inclus dans le groupe des cas étaient plus susceptibles d'avoir travaillé comme machiniste (odds ratio 4,4 ; 95% d'intervalle de confiance : 1,1 – 17,5) que les témoins. De même, l'exposition cumulative médiane était systématiquement plus élevée chez les cas que chez les témoins, pour toutes les estimations d'exposition et toutes les fractions de tailles des particules, mais cette différence n'était pas significative statistiquement. L'exposition cumulative médiane totale était de 2,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{année}$ chez les cas et de 1,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{année}$ chez les témoins, et l'exposition cumulative médiane aux particules de diamètre $<6 \mu\text{m}$ était de 1,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{année}$ chez les cas et de 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{année}$ chez les témoins.

Les auteurs ont divisé l'exposition cumulative en trois catégories : « faible », « moyenne » et « élevée ». Le rapport des côtes (odds ratio) était de 2,4 (0,7 à 8,2, intervalle de confiance de 95%) pour le groupe d'exposition « moyenne » et de 1,2 (0,4 à 4,2, intervalle de confiance de 95%) pour le groupe d'exposition « élevée » en comparaison avec le groupe d'exposition « faible ».

L'exposition individuelle médiane pondérée par la durée totale de l'emploi était de 0,25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chez les groupes d'exposition « moyenne » et « élevée ». L'exposition individuelle médiane aux particules $<6 \mu\text{m}$ pondérée par la durée totale de l'emploi était de 0,20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chez les cas et de 0,14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chez les témoins. L'exposition individuelle médiane aux particules $<1 \mu\text{m}$ pondérée par la durée totale de l'emploi était de 0,13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chez les cas et de 0,11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chez les témoins. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Aucun des 22 travailleurs avec une exposition pondérée par la durée de l'emploi avec une valeur inférieure à 0,02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ n'était sensibilisé ou avait une béryllose. Douze travailleurs (60%) du groupe « cas » avaient été exposés à des concentrations supérieures à 0,20 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$. Pour conclure, une augmentation de l'exposition cumulative ou de l'exposition pondérée par la durée totale de l'emploi au béryllium total et respirable a été observée chez les travailleurs avec une béryllose ou sensibilisés par rapport aux témoins.

Madl et al. (2007) ont procédé à une analyse plus approfondie de l'exposition des travailleurs de la même installation étudiée par Kelleher (2001). Ils ont analysé les données des prélèvements effectués de 1980 à 2005, soit un total de 3831 prélèvements individuels pour

16 types de postes différents ainsi que 616 prélèvements environnementaux dans les zones de production et hors des zones production. Les prélèvements ont été regroupés par période pendant lesquelles des mesures de contrôle ont été mises en place ou ont été améliorées : 1980-1995, 1996-1999, 2000-2005. L'utilisation d'équipements de protections des voies respiratoires par les travailleurs était limitée. Pour la reconstruction de l'exposition pendant les trois périodes étudiées, les auteurs ont calculé la concentration moyenne, la médiane, le 95^{ème} percentile, et la fraction excédant les valeurs de 0,02 µg/m³, 0,2 µg/m³, et 2 µg/m³ de béryllium. Cinq approches différentes ont été utilisées afin d'évaluer la manière dont les différentes méthodes de reconstruction de l'exposition historique peuvent influencer l'estimation finale.

Depuis 1995, 27 sujets ont été diagnostiqués sensibilisés au béryllium ou souffrant de béryllose : 9 personnes ont été diagnostiquées sensibilisées, 16 avec une béryllose infraclinique et 2 avec une béryllose clinique. La durée d'emploi médiane avant le diagnostic étant respectivement de 2,0 ans, 18,3 ans et 28 ans pour les personnes sensibilisées, celles avec une béryllose infraclinique et celles avec une béryllose clinique. En considérant l'ensemble des sujets avec une béryllose infraclinique ou clinique, la durée moyenne et la durée médiane de l'emploi étaient respectivement de 17,6 ans et de 18,5 ans. Il reste que 11% des sujets avaient travaillé moins de 5 ans dans l'usine lorsqu'ils ont développé une béryllose.

Pour les expositions calculées sur la base des années travaillées à un certain poste (dans la Figure 9 : Highest Job Title), la concentration médiane de béryllium pour le poste le plus exposé variait entre 0,02 et 12,73 µg/m³ (95^{ème} percentile, de 0,14 à 23,71 µg/m³). Pour les expositions calculées sur la base de toutes les années travaillées et tous les postes occupés regroupés par périodes (1980-1995, 1996-1999, 2000-2005), la concentration médiane de béryllium variait entre 0,03 et 3,10 µg/m³ (95^{ème} percentile, de 0,16 à 17,75 µg/m³). Pour les expositions calculées en considérant les années travaillées à chaque poste et pondérées par les années totales travaillées (dans la Figure 9 : Lifetime Weighted Average, LTW), la concentration médiane de béryllium était de 0,03 µg/m³ et de 3,39 µg/m³ (95^{ème} percentile, de 0,2 à 37,19 µg/m³), respectivement.

Les auteurs ont estimé que l'exposition pondérée par la durée totale de l'emploi (LTW) n'était pas le meilleur indicateur de la sensibilisation au béryllium et de la béryllose, et ont souligné l'importance de la concentration au 95^{ème} percentile. En effet, l'exposition LTW donne beaucoup de poids au type de poste où les sujets ont travaillé le plus de temps, même s'il s'agit d'une courte période de temps à un poste à forte exposition, sans tenir compte qu'une sensibilisation au béryllium peut se développer après une courte période d'exposition (semaines ou mois). D'ailleurs, l'exposition LTW avait souvent les valeurs les plus faibles par rapport aux valeurs calculées avec les autres méthodes.

La courbe exposition-réponse (Figure 10) montre que la limite supérieure d'exposition des travailleurs sensibilisés et des travailleurs avec une béryllose (95^{ème} percentile calculé sur les années avec la plus forte exposition) était supérieure à 0,2 µg/m³. En effet, 90% de ces travailleurs avaient été exposés à une concentration au 95^{ème} percentile de minimum 0,4 µg/m³ pendant l'année de travail avec la plus forte exposition.

Wambach (2007) a commenté l'article de Madl et al. (2007), n'étant pas d'accord sur le fait que le 95^{ème} percentile de la concentration de béryllium soit plus approprié que la concentration médiane de béryllium pour décrire l'exposition quand le taux de la dose est important. L'auteur a cependant conclu que les estimations d'exposition calculées par Madl et al. (2007) sont similaires aux estimations de Kelleher et al. (2001), et que la différence apparente entre les deux études peut s'expliquer par le choix d'indicateurs différents.

Kreiss et al. (1997) ont analysé les facteurs de risque de sensibilisation au béryllium et de béryllose dans une usine de production de béryllium sous forme de métal, d'oxyde, d'alliages et de céramique aux États-Unis. Six cent trente-deux employés ont participé à

cette étude, dont 85,1% des travailleurs étaient des hommes. Le Be-LPT a été réalisé chez 627 travailleurs, sans compter les 5 employés pour lesquelles une béryllose avait déjà été diagnostiqués. La durée moyenne d'emploi était de 17,6 ans (7 mois - 38,3 ans). Vingt-quatre nouveaux cas de béryllose ont été diagnostiqués suite à ce test, soit une prévalence de 4,6%, compte tenu des 5 cas de béryllose déjà connus (29/632). La prévalence de la sensibilisation au béryllium était de 6,9% (43/627). Douze sujets avec des résultats anormaux au Be-LPT n'ont pas eu d'évaluation clinique, bien qu'elle fût requise pour confirmer ou exclure la béryllose.

Les auteurs ont analysé les mesures de concentration de béryllium obtenues entre 1980 et 1993. Les mesures d'ambiance (n=30872) avec des pompes à haut débit pendant 30 minutes avaient une valeur médiane (maximum) de 0,4 (2615) $\mu\text{g Be}\cdot\text{m}^{-3}$. Les mesures d'ambiance en continue (n=59360) ont été réalisées toute la durée d'un poste de travail ou pendant 24 heures, et avaient une concentration médiane (maximum) de 0,6 (1290) $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Les mesures d'ambiance à proximité des voies respiratoires (n=15787) ont été prélevées pendant 1 à 15 minutes avec une pompe à haut débit, donnant une valeur médiane (maximum) de 1,4 (3750) $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Depuis 1990, des prélèvements individuels (n=179) ont également permis de mesurer l'exposition au béryllium de 20 activités différentes pendant toute la durée d'un poste de travail, sa valeur médiane (intervalle) était de 1,0 (0,1-52,6) $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Les cas de béryllose avaient une exposition cumulative médiane de 1635 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{jour}^{-1}$ et une exposition moyenne médiane de 1,3 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Ces valeurs d'exposition n'étaient pas significativement différentes de l'exposition des travailleurs avec un test Be-LPT normal (exposition médiane cumulative 1518 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, $0=0,47$, et exposition moyenne médiane de 1,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, ($p = 0,27$). Les valeurs d'exposition des cas de sensibilisation au béryllium (n=13) n'étaient pas significativement différentes de l'exposition des travailleurs avec un test Be-LPT normal : chez les sujets sensibilisés, l'exposition cumulative médiane était de 2153 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ($p=0,32$) et l'exposition moyenne médiane de 1,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, ($p = 0,22$).

En 1984, la production de matériaux céramiques a été déplacée dans une autre usine. En n'étudiant que les travailleurs qui ont commencé à travailler après cette date (n=190), la prévalence était de 8% chez les travailleurs de la production de béryllium métallique (4/50) alors que la prévalence était de 0,7% (1/140) chez les travailleurs de tous les autres secteurs. Les deux procédés utilisés pour la production de béryllium métallique étaient la production de galets et la fusion sous vide. Les travailleurs de la production de galets employés après 1983 avaient une prévalence de béryllose de 6,4% par rapport à 1,3% pour les autres travailleurs employés à la même période, et une prévalence de Be-LPT anormal de 19,2%. Dans le secteur de la production des galets, la médiane de la concentration de béryllium obtenue pour les prélèvements d'ambiance, ceux proches des voies respiratoires et les prélèvements individuels était respectivement de 0,4, 11 et 27,5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

Schuler et al. (2012) ont réalisé une étude de cohorte dans la même usine étudiée par Kreiss et al. (1997). Dans le but d'évaluer les relations exposition-réponse et de réduire les erreurs de catégorisation de l'exposition, des estimations d'exposition personnelle à court terme ont été utilisées chez des travailleurs. La cohorte était composée de 264 travailleurs employés entre 1993 et 1999. La durée d'emploi médiane était de 20,9 mois (0,2-72,7 mois) et 77,3% des travailleurs étaient des hommes.

Les auteurs ont construit une matrice d'exposition en fonction du type d'activité effectuée pendant les années 1994-1999 et en appliquant des facteurs de correction aux estimations d'exposition de base pour chaque type de travail. Les niveaux de base des expositions établis dérivait de deux enquêtes faites en 1999 à l'aide d'un « total mass cassette » (n=4022) dans un cas et d'un « size-separated impactor » (n=198) dans l'autre. Les facteurs de correction dérivait de l'analyse des prélèvements d'ambiance (n=76349). L'application de la matrice à l'historique du travail a permis de créer un profil d'exposition pour chaque travailleur. Les paramètres d'exposition utilisés étaient :

- (i) exposition moyenne ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) : moyenne de l'exposition annuelle de toutes les activités effectuées par un travailleur pondérée par le temps;
- (ii) exposition cumulative ($\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{année}$) : valeurs d'exposition de chaque activité multipliées par le nombre d'années à exercer ce travail, et additionnées pour toutes les activités effectuées par un travailleur pendant la durée totale de l'emploi ;
- (iii) exposition de l'activité la plus exposée au béryllium ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) : l'exposition d'un travailleur lors de l'activité qui avait eu la moyenne d'exposition la plus élevée.

Ces trois paramètres ont été calculés pour la concentration pondérale de béryllium total, respirable et submicronique.

Parmi les 264 participants, 26 étaient sensibilisés au béryllium (9,8%), dont 6 avaient une béryllose confirmée par la présence de granulomes dans les poumons (2,3%). La prévalence de sensibilisation au béryllium augmentait significativement avec l'exposition moyenne et avec une exposition à l'activité la plus fortement exposée au béryllium (masse totale de béryllium). Quant à la prévalence de la béryllose, elle augmentait significativement avec l'exposition cumulative (masse totale de béryllium).

Aucune sensibilisation des travailleurs n'a été observée lorsque l'exposition moyenne et l'exposition au travail le plus exposé au béryllium étaient (Tableau 7)

- $<0,09 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (24% de la population étant exposé en-dessous de cette valeur) et $<0,12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (25% de la population étant exposé en-dessous de cette valeur), respectivement, en considérant la masse totale de béryllium;
- $<0,04 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (10% de la population étant exposé en-dessous de cette valeur) et $<0,04 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (10% de la population étant exposé en-dessous de cette valeur), respectivement, en considérant la fraction de masse respirable de béryllium.

Aucun travailleur n'a développé de béryllose lorsque l'exposition cumulative était $<0,38 \mu\text{g}/\text{m}^3$ quand la masse totale de béryllium était considérée (44% de la population étant exposé en-dessous de cette valeur) et de $0,33 \mu\text{g}/\text{m}^3$ quand la masse respirable de béryllium était considérée (44% de la population étant exposé en-dessous de cette valeur)

Kreiss et al. (1996) ont calculé une prévalence de la sensibilisation au béryllium par rapport aux procédés de travail et aux mesures d'exposition dans une usine de production de béryllium céramique depuis 1980 jusqu'à 1992. Les travailleurs qui ont participé à l'étude de cohorte étaient au nombre de 136, dont 62,5% étaient des hommes ; la durée moyenne de l'emploi était de 6,1 ans. Les mesures d'ambiance ($n=4890$) avec des pompes à haut débit étaient effectuées pendant 30 minutes. D'autres mesures d'ambiance ont également été prises pendant la durée entière du poste de travail ($n=774$), mais seulement depuis 1983. Les prélèvements d'ambiance à proximité des voies respiratoires ($n=4133$, durée 1-15 minutes, pompe à haut débit) ont été faits depuis 1981. Les prélèvements individuels ($n=75$, durée d'un poste) ont été effectués tous les trois mois depuis 1991, et pour la plupart des activités.

Huit travailleurs ont été diagnostiqués comme sensibilisés, dont six avec la béryllose et 2 sans béryllose (incidence : 5,9% et 4%, respectivement). Chez les machinistes, le taux de sensibilisation (sujets sensibilisés sans béryllose et sujets avec béryllose) était de 14,3% tandis que le taux de sensibilisation des autres travailleurs était de 1,2% ($p=0,003$, OR = 14,3). Chez les machinistes, le taux de béryllose était de 10,6% ($p=0,02$, OR = 10,2).

Pendant la période entre octobre 1985 et mars 1988, 4 des 8 sujets sensibilisés ont été exposés au béryllium pour la première fois au poste de machinistes. Pendant cette période, la différence entre la médiane des mesures de béryllium atmosphérique chez les machinistes et chez les autres travailleurs était significative, que ce soit pour les mesures

d'ambiance ($0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($n=58$) vs $<0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($n=865$), $p=0,0001$), ou pour les mesures à proximité des voies respiratoires ($0,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($n=130$) vs $0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($n=636$), $p=0,0001$). Les auteurs ont observé qu'il n'y avait pas de différence significative entre le pourcentage des mesures d'ambiance générales $>2,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ chez les machinistes et chez les autres travailleurs, alors que le pourcentage des mesures de béryllium $>0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et $>1,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ était significativement plus élevé. Le pourcentage des mesures de béryllium dans la zone respiratoire $>0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $>1,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et $>2,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ était significativement plus élevé chez les machinistes que chez les autres travailleurs. La moyenne pondérée par la durée de poste (DWA³²) était plus élevée pour les machinistes que pour les autres travailleurs (médiane = $0,9$ vs $0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $p=0,0001$). Les auteurs n'ont pas observé de différences significatives pour l'exposition cumulative ou l'exposition moyenne au béryllium entre les sujets sensibilisés (avec et sans béryllose), entre les machinistes sensibilisés (avec et sans béryllose) et les autres machinistes, et entre les sujets sensibilisés sans béryllose et ceux avec béryllose.

Cummings et al. (2007) ont analysé la prévalence de sensibilisation au béryllium entre les années 2000 et 2004 dans la même usine que celle étudiée par Kreiss et al. (1996). Une enquête effectuée en 1998 avait trouvé une prévalence de sensibilisation de 10% (7/74) chez des travailleurs employés depuis 1992, dont 7 avaient une ancienneté inférieure à deux ans dans l'usine, et dont plus de 50% des travailleurs avait été exposés à des concentrations de béryllium atmosphérique bien inférieures à la valeur limite d'exposition professionnelle. Après 1998, l'usine a implémenté un programme de prévention, avec une amélioration des protections respiratoires et cutanées, de la propreté du lieu de travail, du contrôle de la migration de particules, et une réduction de la contamination des vêtements.

Les auteurs ont comparé le taux d'incidence et la prévalence de sensibilisation entre les travailleurs employés de 2000 à 2004 et ceux employés de 1993 à 1998. Le groupe de la période 2000-2004 était composé par 97 travailleurs, et celui de 1993-1998 par 69 travailleurs. Les deux groupes avaient une durée moyenne d'emploi de 16 mois.

Les prélèvements de béryllium atmosphériques étaient de type individuel, par une pompe fixée aux vêtements et réglée à un débit de 2 l/min, pendant 8 heures. Le programme de protection cutanée comprenait l'utilisation de gants et l'analyse de la concentration de béryllium mesurée dans des lingettes lors du lavage des mains après au moins 1 heure de travail.

La concentration atmosphérique de béryllium était similaire pour les deux périodes d'embauche étudiée. La valeur médiane, la moyenne géométrique et la limite supérieure de tolérance du 95^{ème} percentile de la concentration de béryllium dans la zone de production étaient respectivement de $0,20$, $0,21$ et $1,25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant 1994-1999 ($n=352$), et de $0,18$, $0,18$ et $1,66 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant 2000-2003 ($n=550$). La limite supérieure de confiance de la fraction excédant $2,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans la zone de production était respectivement de 2% et 55% pour la période 1994-1999, et de 4% et 50% pour la période 2000-2003.

La concentration de béryllium mesurée dans 120 des 122 échantillons du lavage des mains pour estimer l'exposition cutanée était comprise entre $0,05$ - $46 \mu\text{g}/\text{échantillon}$, la charge d'exposition cutanée³³ variait entre $<0,01$ et $7,7 \mu\text{g}/100 \text{cm}^2$. La moyenne géométrique était de $0,27 \mu\text{g}/100 \text{cm}^2$ (IC 95% : de $0,20$ à $0,36 \mu\text{g}/100 \text{cm}^2$).

La diminution de la prévalence de sensibilisation de 8,7% (période 1993-1998) à 1% (période 2000-2004) suggérait que le programme de contrôle de l'exposition respiratoire et cutanée était important pour réduire la sensibilisation des travailleurs au béryllium.

³² DWA : Mean daily-weighted average.

³³ Les auteurs ont converti la masse de béryllium en charge d'exposition cutanée ($\mu\text{g}/100\text{cm}^2$)

Rosenman et al. (2005) ont évalué 577 anciens travailleurs d'une usine de transformation de béryllium afin d'évaluer la relation entre l'apparition d'une sensibilisation au béryllium et le développement d'une béryllose, entre les composés de béryllium de différentes formes (ex. : solubles vs. insolubles), entre les différentes tailles de particules (ex. : fumée vs. poussière), ainsi que les effets de co-expositions. La prévalence de béryllose, probable ou confirmée, et la prévalence de sensibilisation étaient respectivement de 7,6% (44/577) et de 7,0% (40/577). Ces prévalences étaient plus élevées que celles rapportées par d'autres études. L'exposition moyenne et l'exposition maximale étaient aussi plus élevées : l'intervalle de l'exposition moyenne et maximale était respectivement de 1,6-1,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et 5,1-6,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les particules de béryllium insolubles, et de 0,5-0,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et 0,8-3,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les particules de béryllium solubles. Les auteurs n'ont pas observé de différence dans l'exposition des travailleurs sensibilisés ou non ou avec ou sans béryllose. Les auteurs ont aussi comparé le nombre de cas avec la moyenne pondérée par la durée de poste (DWA). Cette dernière a été calculée en utilisant un échantillonnage des différentes activités et le temps passé pour chaque activité pendant le poste de travail. Ainsi, pour une DWA de 0,02- <0,2 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$ aucun travailleur n'avait développé de béryllose confirmée ou probable ; par contre, 33 cas ont été diagnostiqués chez les travailleurs avec une DWA de 0,2- <2,0 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$, et 7 cas chez les travailleurs avec une DWA ≥ 2 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$. Quant à la sensibilisation, aucun cas n'a été diagnostiqué pour une DWA de 0,02 à 0,2 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$, mais 24 cas ont été diagnostiqués pour une DWA de 0,2 à <2,0 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$ et 13 cas pour une DWA >2,0 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$.

Stanton et al. (2006) ont réalisé une étude transversale incluant 100 travailleurs répartis dans trois centres de distribution d'alliages de cuivre-béryllium. La prévalence de sensibilisation a été estimée à 1% (1/100). La concentration médiane de béryllium mesurée lors des prélèvements individuels fixés aux vêtements des travailleurs pendant la durée d'un poste de travail (2 l/min) était de 0,03 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$, la moyenne arithmétique était de 0,05 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$, et 97% des échantillons étaient inférieurs à la valeur de 0,2 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$. Le travailleur diagnostiqué avec une sensibilisation/béryllose effectuait un travail d'aide à la production comme expéditeur/récepteur depuis 22 ans et manipulait des bidons de poudre de BeO et de la ferraille de béryllium pendant la charge et décharge de camions. Il était aussi exposé par voie cutanée à la poussière de béryllium pendant les activités de pesage et d'emballage de lingots.

Maier et al. (2008) ont étudié la relation entre l'exposition au béryllium et la sensibilisation au béryllium et la béryllose chez les habitants d'une zone située à proximité d'une usine de béryllium. Les auteurs ont reporté 16 cas potentiels de béryllose, dont 8 ont été confirmés. Aucun d'entre eux n'avait été exposé au béryllium pendant leur travail. Parmi les huit cas, trois appartenaient à la même famille, ce qui soulignait l'importance de facteurs génétiques pour la béryllose. En moyenne, les cas habitaient à 0,37 miles³⁴ de l'usine (0,1-1,05 miles). Sur la base de des mesures effectuées depuis 1958, la concentration de béryllium allait de 0,0155 à 0,028 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$, quelques expositions pouvant avoir dépassées la valeur de 0,35 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$.

Taiwo et al. (2010) ont réalisé une étude de cohorte dans neuf fonderies d'aluminium appartenant à quatre compagnies différentes, aux Etats-Unis, au Canada, en Italie et en Norvège. Les fondeurs étaient exposés au béryllium par la contamination naturelle de la bauxite, la source principale d'aluminium. Les travailleurs considérés à risque d'exposition étaient au nombre de 3185, dont 1932 ont participé à des programmes de surveillance médicale qui comprenait le Be-LPT. Parmi ces 1932 travailleurs, 9 étaient sensibilisés (prévalence 0,47%, 95%IC = 0,21-0,88%), dont 2 avec une béryllose. La concentration moyenne de béryllium pondérée par la durée d'un poste, obtenue par des prélèvements

³⁴ 1 mile = 1,6093 km

individuels, variait entre 0,0002 et 13,0 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$ ($n=1345$, moyenne arithmétique : 0,25 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$ ($\text{SD}=0,92$), moyenne géométrique : 0,25 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$ ($\text{GSD}=4,42$)). Tenant compte des limites de cette étude (l'utilisation par chaque usine de critères différents pour établir quels travailleurs étaient exposés significativement au béryllium, et analyse du Be-LPT par des laboratoires différents), les auteurs ont conclu que l'exposition au béryllium atmosphérique dans les fonderies d'aluminium était similaire à celle d'autres types d'usines qui utilisent le béryllium, mais que la prévalence de sensibilisation était plus faible, soit 0,47% contre 0,90-14,6%, respectivement

En 2007, Kreiss et al. ont publié une revue générale des études épidémiologiques traitant la relation entre exposition au béryllium (données métrologiques atmosphériques et TWA) et la sensibilisation. Bien que plusieurs d'entre elles reportent des prévalences élevées de sensibilisation au béryllium et de CBD parmi les employés réalisant certains procédés spécifiques, les relations dose réponse demeurent incohérentes.

En 2011, Vijri et al 2011 suggèrent que ces incohérences peuvent provenir de facteurs tels des erreurs de classement portant sur l'exposition due à l'absence de méthodes de mesure précises, fiables et/ou biologiquement pertinentes, l'exclusion de la voie cutanée qui pourrait induire une sensibilisation.

Références bibliographiques

Cummings KJ, Deubner DC, Day GA, Henneberger PK, Kitt MM, Kent MS, Kreiss K, Schuler CR (2007). Enhanced preventive programme at a beryllium oxide ceramics facility reduces beryllium sensitisation among new workers. *Occup Environ Med* 64:134–140.

Kelleher PC, Martyny JW, Mroz MM, Maier LA, Rutenber AJ, Young DA, Newman LS (2001) Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant. *J Occup Environ Med*. 2001 Mar;43(3):238-49.

Kreiss K, Mroz MM, Newman LS, Martyny J, Zhen B (1996). Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2 micrograms/ m^3 . *Am J Ind Med*. 1996 Jul;30(1):16-25 .

Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Wiedemann H, Barna B (1997). Risks of beryllium disease related to work processes at a metal, alloy, and oxide production plant. *Occup Environ Med*. 1997 Aug;54(8):605-12 .

Kreiss K, Day GA, Schuler CR (2007). Beryllium: a modern industrial hazard. *Annu Rev Public Health* 28:259-277.

Madl AK, Unice K, Brown JL, Kolanz ME, Kent MS (2007). Exposure-response analysis for beryllium sensitization and chronic beryllium disease amongworkers in a beryllium metal machining plant. *J Occup Environ Hyg*. 2007 Jun;4(6):448-66.

Maier LA, Martyny JW, Liang J, Rossman MD (2008). Recent chronic beryllium disease in residents surrounding a beryllium facility. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 May 1;177(9):1012-7.

Rosenman K, Hertzberg V, Rice C, Reilly MJ, Aronchick J, Parker JE, et al. (2005). Chronic beryllium disease and sensitization at a beryllium processing facility. *Environ Health Perspect* 113:1366–1372.

Schuler CR, Kent MS, Deubner DC, Berakis MT, McCawley M, Henneberger PK, Rossman MD, Kreiss K (2005). Process-related risk of beryllium sensitization and disease in a copper-beryllium alloy facility. *Am J Ind Med* 47:195–205.

Schuler CR, Virji MA, Deubner DC, Stanton ML, Stefaniak AB, Day GA, Park JY, Kent MS, Sparks R, Kreiss K (2012). Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 3: Exposure-response in short-term workers. *Scand J W Environ Health* 38(3):270–281.

Stanton ML, Henneberger PK, Kent MS, Deubner DC, Kreiss K, Schuler CR (2006). Sensitization and chronic beryllium disease among workers in copper-beryllium distributioncenters. *J Occup Environ Med* 48(2):204-11.

Taiwo OA, Slade MD, Cantley LF, Kirsche SR, Wesdock JC, Cullen MR (2010). Prevalence of beryllium sensitization among aluminium smelter workers. *Occup Med (Lond).*;60(7):569-71.

Virji MA, Stefaniak AB, Day GA, Stanton ML, Kent MS, Kreiss K, Schuler CR (2011). Characteristics of beryllium exposure to small particles at a beryllium production facility. *Ann Occup Hyg* 55(1):70-85.

Wambach PF (2007). Comments on the choice of exposure metrics as risk indicators. *J Occup Environ Hyg* (10):D103-4; author reply D104-8.

Annexe 3: Consultation publique

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'Anses du 31/03/2017 au 31/05/2017.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation :

- NGK BERYLCO France
- NIOSH (National institute for occupational safety and health ; USA)

Annexe 4: Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description des modifications
11/10/2016	01	Validation par le CES avant consultation
03/07/2017	02	Version finale (ajout pour signaler la procédure de consultation et ajout de précisions suite aux commentaires reçus.)



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)