

# Bérylliose pulmonaire

La bérylliose pulmonaire est définie par les manifestations respiratoires observées à la suite de l'inhalation de particules de béryllium (poussières, fumées), ce qui survient essentiellement lors de la production de ce métal et de son emploi dans l'industrie. En effet, à part le minerai qui est relativement non toxique [14], tous les composés dont la commercialisation est importante, y compris le métal, présentent une toxicité pulmonaire significative et une cancérogénicité certaine. Le béryllium est d'ailleurs classé cancérogène groupe 1 (l'agent est cancérogène pour l'homme) par le CIRC <sup>(1)</sup> depuis 1993 et catégorie 2 R49 (substances devant être assimilées à des substances cancérogènes pour l'homme) par la Commission Européenne.

La bérylliose aiguë traduit l'effet irritant direct du béryllium sur les muqueuses - dont celles de l'arbre respiratoire - comme sur la peau et s'observe lors d'expositions à des concentrations élevées, même brèves. Au niveau respiratoire, il s'agit d'une pneumonie chimique qui, de nos jours, n'est plus observée en dehors des situations accidentelles.

La bérylliose chronique est une granulomatose multi-systémique à tropisme pulmonaire largement prédominant. Son tableau clinique, qui ressemble soit à une sarcoïdose soit à une fibrose interstitielle diffuse idiopathique, et la méconnaissance très fréquente de l'exposition au béryllium font que, dans nombre de cas, le diagnostic n'est pas porté [19, 49, 73]. La fréquence de la bérylliose pulmonaire chronique, affection considérée comme rare, est en fait très certainement sous-estimée.

Depuis une dizaine d'années, un regard nouveau est porté sur cette affection, concernant :

- la physiopathologie : la bérylliose est devenue le modèle de granulomatose immunologique due à un agent spécifique inhalé et favorisée par des facteurs génétiques prédisposants ;

- le diagnostic précoce, à un stade infraclinique, et même à un stade de « sensibilisation », rendu possible par la mise à disposition d'un test de dépistage non invasif employé à grande échelle dans certaines grandes entreprises ; il s'agit du test de lymphoprolifération des lymphocytes du sang circulant en présence de béryllium (TLPBe) ou test de transformation lymphocytaire (TTL) <sup>(2)</sup> ou anciennement appelé test de transformation lymphoblastique. Ce test dépiste des sujets avant même la présence de la granulomatose ;

- l'inadéquation certaine des valeurs limites d'exposition proposées en 1949 à 2 µg/m<sup>3</sup> et inchangées depuis.

## PHYSIOPATHOLOGIE

C'est en grande partie grâce à l'expérimentation animale que l'aspect histopathologique de la bérylliose a pu être caractérisé [7, 8, 22, 27, 63, 66], en particulier par l'étude des modifications observées dans la composition du liquide de lavage alvéolaire après exposition à divers composés du béryllium.

### Pathogénie de la bérylliose aiguë

À de fortes concentrations survient une réponse inflammatoire précoce, non spécifique, similaire à celle observée lors d'expositions à d'autres irritants respiratoires majeurs [7, 8, 22, 27, 63, 66].

Les altérations morphologiques et fonctionnelles observées au niveau cellulaire suggèrent que la réaction inflammatoire se fait selon les étapes suivantes [42] :

- la phagocytose par les macrophages des particules inhalées entraîne une altération des fonctions macrophagiques ; certaines cellules sont tuées et lysées, d'autres seulement endommagées ;

- les macrophages altérés déversent des enzymes lysosomiaux, des facteurs chimiotactiques et des

N. ROSENBERG (\*)

(\*) Consultation de pathologie professionnelle, Hôpital Fernand Widal, Paris, et ACMS, Paris.

(1) CIRC : Centre international de recherche contre le cancer.

(2) Cf. : DUCHÉ JC, BARRÉ J - Le test de transformation lymphocytaire (TTL) ou test de prolifération lymphocytaire (TPL). Doc Méd Trav. 2005 ; 103 : 323-26.



Documents pour le Médecin du Travail N° 104 4<sup>e</sup> trimestre 2005

intermédiaires chimiques qui stimulent le recrutement de nouveaux macrophages et aussi de polynucléaires neutrophiles ;

- les médiateurs de l'inflammation libérés par les macrophages et les neutrophiles peuvent également augmenter la perméabilité capillaire, avec pour conséquence un œdème pulmonaire.

Chez l'homme, la maladie aiguë est souvent complètement réversible, ce qui laisse supposer que la fibrose n'est pas une conséquence essentielle de la réponse inflammatoire.

### Pathogénie de la béryllose chronique

#### 1) L'hypothèse selon laquelle la béryllose chronique est une affection immuno-allergique a été envisagée à partir de plusieurs faits.

Les patients atteints :

- ont été exposés de multiples fois au cours du temps pour que le processus pulmonaire se développe [42] ;
- ont des lymphocytes T pulmonaires et sanguins qui prolifèrent *in vitro* lorsqu'ils sont mis en présence de béryllium [11, 13, 15, 60].

Chez l'animal d'expérience [56] comme chez des patients atteints de béryllose pulmonaire chronique [12], une réaction d'hypersensibilité retardée à granulome cutané, n'évoluant pas vers la caséification, est observée en réponse à l'injection intradermique de sels de béryllium. Cet état s'accompagne, dans le poumon, d'une alvéolite caractérisée par une accumulation diffuse de lymphocytes et de phagocytes mononucléés dans les structures alvéolaires, avec surtout, formation de granulomes constitués de cellules épithélioïdes et de cellules géantes multinucléées, dans le centre du granulome, entourées principalement de lymphocytes CD4+ et de fibroblastes - aspects histologiques suggérant une réaction d'hypersensibilité de type retardé [8, 11, 13, 15].

#### 2) L'état actuel des connaissances fait de la béryllose pulmonaire un modèle de granulomatose immunologique due à un agent spécifique inhalé et favorisée par des facteurs génétiques prédisposants [43].

Après inhalation, les particules de béryllium les plus petites se déposent au niveau des bronchioles respiratoires ou des alvéoles où elles ont probablement un effet cytotoxique direct. Le béryllium stimulerait la migration des monocytes et des lymphocytes du sang circulant vers le poumon et accélérerait la maturation des monocytes vers un phénotype macrophage mature et présentateur d'antigène [23]. Le béryllium phagocyté est cytotoxique pour le macrophage [18] et favorise son apoptose [64]. Après la mort du macrophage, le béryllium est de nouveau libéré et recapté par de nouveaux macrophages [64],

le macrophage étant capable de phagocyter le béryllium pour le présenter aux lymphocytes [23]. Le béryllium, pour être antigénique, est probablement fixé à une protéine qui joue le rôle d'haptène [46].

Parmi les facteurs de risque de sensibilisation au béryllium et donc de béryllose pulmonaire chronique, il existe une prédisposition génétique. Celle-ci concerne les sujets porteurs, dans l'une des régions hypervariables du complexe majeur d'histocompatibilité (la région D du CMH II) d'un glutamate en position 69 sur le HLA DP  $\beta$ 1 [48] du macrophage présentateur d'antigène. La présence d'un glutamate en position 69 modifie la conformation [4] et la charge électrique [1] du site de présentation de l'antigène créant une zone chargée négativement ce qui augmenterait l'affinité du cation béryllium ( $\text{Be}^{2+}$ ) et perturberait l'interaction avec le lymphocyte.

La présence d'un glutamate en position 69 sur le HLA DP (HLA DP  $\beta$ Glu69) a été trouvée exprimée chez 80 à 97 % des malades contre 30 % à 35 % chez les sujets exposés non atteints et dans la population générale [57, 58]. Le risque de béryllose chronique est accru (pour certains auteurs d'un facteur 10) en présence du HLA DP  $\beta$ Glu69 [57] avec des différences de susceptibilité en fonction des différents allèles HLA DP  $\beta$ Glu69 et bien sûr un risque plus important en cas d'homozygotie [74]. Des liens moins forts avec d'autres polymorphismes sur le HLA DP, ou sur d'autres molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II ont aussi été observés et d'autres gènes que ceux du CMH II prédisposent également à l'affection tel un polymorphisme dans le promoteur du gène du  $\text{TNF}\alpha$  (Tumor Necrosis Factor)[44].

À la suite de l'interaction entre le récepteur HLA du macrophage, le béryllium et le récepteur du lymphocyte, ce sont des lymphocytes CD4 + mémoires qui prolifèrent en présence de béryllium dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire des sujets sensibilisés [62]. Cette interaction déclenche la différenciation du lymphocyte en CD4 effecteur, au profil cytokinique orienté vers une réponse immunitaire de type Th1 c'est-à-dire sécréteurs des cytokines IL2 (interleukine2) et de l' $\text{IFN}\gamma$  (interféron  $\gamma$ ). L'IL2 favorise la lymphocytose pulmonaire et l' $\text{IFN}\gamma$  intervient en co-stimulation avec le  $\text{TNF}\alpha$ , cytokine produite par le macrophage, peut être comme initiateur de la libération d'autres cytokines. Les différentes cytokines inflammatoires favorisent la libération de facteurs de croissance qui vont activer les autres cellules de l'inflammation et les fibroblastes [43].

#### 3) L'influence de la composition, de la taille et de la solubilité des particules, ainsi que la toxicité relative des différents composés restent incomplètement comprises.

## PRÉVALENCE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

La production commerciale du béryllium a débuté dans les années 30. D'emblée, des atteintes respiratoires ont été rapportées en Allemagne, en URSS et en Italie parmi les ouvriers employés à l'extraction du métal et à la fabrication d'alliages [16, 25].

La première grande utilisation industrielle de ce métal aux États-Unis a eu lieu à la fin des années 1930 lors de la fabrication de lampes fluorescentes pour lesquelles il était employé comme produit fluorescent en association avec le silicate de zinc ( $ZnBeMn(SiO_4)$ ). Elle a entraîné l'émergence de véritables épidémies de béryllose :

- En 1945, une forme sévère de pneumonie chimique a été rapportée dans deux usines d'extraction du béryllium proches de Cleveland, dans l'Ohio, par Van Ordstrand [72].

- En 1946, Hardy et Tabershaw [24] publiaient plusieurs observations d'une affection, d'abord étiquetée « sarcoïdose » puis attribuée à l'exposition au béryllium chez les ouvriers d'une fabrique de lampes fluorescentes du Massachusetts, décrivant ce qui sera nommé plus tard « béryllose pulmonaire chronique ».

- Dès 1947, l'affection a été observée chez des sujets habitant à proximité d'usines d'extraction du béryllium et rapportée en 1949 par Eisenbud et coll. [17]. Cette même année, un symposium scientifique, tenu dans l'État de New York, faisait le point des connaissances du moment sur cette nouvelle maladie : 40 cas de béryllose chronique et 500 cas de béryllose aiguë étaient alors déjà rapportés aux États-Unis [16].

- En 1949, l'emploi de béryllium dans la fabrication des lampes fluorescentes était supprimé. Cette même année, des valeurs limites d'exposition (TLV-TWA et VME à  $0,002 \text{ mg/m}^3$ , soit  $2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ), étaient adoptées [16].

- Par la suite, la mise en œuvre, dans les locaux de travail, de mesures de prévention technique permettant de réduire les niveaux d'exposition devait entraîner la disparition de la pneumonie chimique - sauf en cas d'inhalation accidentelle - et grandement réduire la fréquence de la béryllose chronique aux États-Unis [54].

**La béryllose pulmonaire chronique reste toutefois toujours d'actualité**

- En Grande-Bretagne, où un registre de la béryllose avait été ouvert dès 1945, l'inscription de 11 nouveaux cas entre 1985 et 1988 venait confirmer que l'affection était loin d'avoir disparu [32]. En 1993, un total de 69 observations y était inscrit [34].

- Un registre des cas de béryllose a été établi aux États-Unis en 1952 [25] et une grande partie des connaissances actuelles, tant cliniques qu'épidémiologiques, sur la béryllose chronique y trouve son origine [2, 25, 28, 68].

- En 1974, une analyse des cas nouvellement portés sur le registre américain [28] montrait que la grande majorité d'entre eux avait été exposée au béryllium en meulant et en usinant le métal (ou un alliage en contenant) dans l'industrie nucléaire, électronique ou aéronautique, opérations de travail considérées comme relativement « propres », suggérant la nécessité de proposer des valeurs limites encore plus basses [37]. La survenue de l'affection, avec des alliages de faibles teneurs en béryllium, avait d'ailleurs été rapportée dès 1964 [30] et est observée avec des teneurs de l'ordre de 2 % pour le cuivre au béryllium [5].

- En 1982, un cas de béryllose chronique était observé chez un prothésiste dentaire français [21]. L'affection a par la suite été rapportée de façon répétée dans cette profession, aux États-Unis en 1993 [38], en France en 2000 [55].

- En 1993, une étude américaine de Kreiss et al. [41] retrouvait un nombre élevé de cas de béryllose parmi 505 employés et ex-employés d'une usine, ayant fabriqué de la céramique industrielle entre 1958 et 1975 ; la fréquence de la maladie, d'autant plus grande que les niveaux d'exposition avaient été plus importants, pouvait atteindre jusqu'à 15,8 % des salariés les plus exposés.

- En 1996, la même équipe [39] rapportait dans une autre usine de céramique industrielle, ayant débuté sa production en 1980, les résultats d'une étude transversale faite en 1992 : 8 sujets sur 136 (5,9 %) avaient un test de lymphoprolifération sanguin (TLPBe) anormal en présence de béryllium, 6 d'entre-eux (4,4 %) avaient une granulomatose pulmonaire (diagnostiquée par biopsie transbronchique). La prévalence de la sensibilisation atteignait 14,3 % des opérateurs sur machines - les plus exposés, mais pour lesquels la moyenne des concentrations atmosphériques en béryllium était à  $0,9 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ , donc inférieure à la VME - contre 1,2 % des autres employés.

- À la suite de l'étude, l'entreprise avait pris des mesures de réduction des risques avec, entre 1993 et 1996, capotage des machines et évacuation de leurs émanations après filtration à l'extérieur de l'usine et une nouvelle étude transversale avait été réalisée en 1998 et publiée en 2001 [29]. Elle montrait que parmi 151 sujets testés (90 % des salariés) encore 15 (9,9 %) présentaient un test sanguin de lymphoprolifération au béryllium positif, associé chez 8 d'entre eux à une maladie pulmonaire granulomateuse (5,3 %) ; 7 des 8 sujets atteints travaillaient déjà dans l'usine avant la mise en place des mesures de réduction des risques.

- Dans l'industrie nucléaire, une étude américaine, publiée en 2001, recensait la prévalence de la sensibilisation au béryllium et de la béryllose pulmonaire chronique parmi les personnes ayant travaillé sur le site de fabrication de missiles nucléaires de Rocky

(3) Les données d'exposition de la base COLCHIC, réalisées par prélèvement et analyse de l'air des lieux de travail, sont issues des résultats d'évaluation d'exposition professionnelle obtenus par les laboratoires interrégionaux de chimie des caisses régionales d'assurance maladie et des laboratoires spécialisés de l'INRS. Ces résultats ont pu être obtenus dans des conditions d'exposition particulières et ne peuvent prétendre être dans tous les cas représentatifs d'un secteur professionnel donné.

Flats [70]. 6 614 personnes avaient souhaité participer à l'enquête ; 78,2 % d'entre elles avaient été considérées comme ayant pu être exposées. La maladie pulmonaire était retrouvée chez 81 personnes et 154 sujets supplémentaires avaient un test TLPBe sanguin positif, sans granulomatose pulmonaire.

- En Grande-Bretagne, toujours en 2001 [31], étaient rapportés les résultats des mesures de prévention collective et du suivi des ouvriers affectés aux procédés de production de béryllium (fonte, moulage, production de poudre, pressage, usinage, traitements par la chaleur et traitement de surface) destinés au programme de fabrication d'armes atomiques situé à Cardiff au Pays de Galles entre 1961 et 1997. L'analyse des prélèvements du monitoring atmosphérique réalisés entre 1981 et 1997 chez les 194 ouvriers exposés montrait des niveaux d'exposition moyens annuels de 0,11 à 0,72  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  avec, pour les fondeurs - les plus exposés - des valeurs moyennes atteignant 0,87  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (2,9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour le 95<sup>e</sup> percentile). Le monitoring des concentrations atmosphériques des différents lieux d'exposition variait lui de 0,02 à 0,32  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (< 0,5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  au 95<sup>e</sup> percentile). Le dépistage sanguin systématique par test de lymphoprolifération en présence de béryllium n'était pas réalisé sur le site industriel mais seul un cas de béryllose pulmonaire chronique avait été observé depuis 1981, montrant que le respect des valeurs limites d'exposition, l'aménagement des procédés de fabrication, des pratiques de travail et le port d'équipements de protection individuelle (EPI) pouvaient efficacement prévenir la survenue de l'affection.

- La maladie a aussi été décrite, en 2004, chez les ouvriers du bâtiment affectés à la construction, la maintenance, la démolition des bâtiments de différents sites nucléaires américains dans lesquels du béryllium avait été employé [75]. Parmi les 3 842 sujets de l'étude, 54 (1,4 %) étaient sensibilisés au béryllium - 2 tests TLPBe sanguins positifs - dont 5 % présentaient une béryllose pulmonaire chronique.

- Une autre étude américaine, la même année, parmi le personnel chargé de nettoyer, décontaminer et fermer des sites nucléaires où avait été utilisé du béryllium [61] notait que parmi les 2 221 ouvriers testés, 19 (0,8 %) étaient trouvés sensibilisés au béryllium ; parmi les 8 sujets sensibilisés qui avaient accepté de se soumettre à un bilan diagnostique de la béryllose, deux se révélaient atteints de l'affection. Un troisième cas de béryllose était lui dépisté sur la présence d'un cliché pulmonaire anormal. L'interrogatoire professionnel des ouvriers concernés montrait que les expositions avaient été certainement non négligeables et le port des EPI inconstant.

- La récupération des déchets métalliques est une autre activité présentant un risque de béryllose chronique [15, 45], particulièrement difficile à cerner en raison de la composition très variable de la matière première. Les modalités d'exposition des sujets atteints suggèrent que, même à des concentrations inférieures aux valeurs limites d'exposition, les fumées de béryllium peuvent provoquer l'affection.

- En France, la consommation de béryllium atteint quelques dizaines de tonnes par an. Courant 2003 et 2004, les utilisations industrielles pouvant générer une exposition professionnelle au béryllium et à ses composés ont été étudiées en France par le biais de deux enquêtes et l'analyse de la base de données COLCHIC (3). Sur la base de ces enquêtes, le nombre de salariés potentiellement exposés au béryllium en France se situe entre 9 400 et 14 400 (notamment des prothésistes dentaires, des salariés des secteurs de la mécanique, de la fonderie de métaux précieux, de bronze et de la plasturgie avec la fabrication de moules). En couplant les résultats des enquêtes et les données de la base COLCHIC, il peut être estimé qu'environ 14 % des salariés sont exposés à des niveaux supérieurs à 2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , VLEP-8 heures actuellement recommandée en France. En revanche, par rapport à la TLV-TWA-8 h de 0,2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , préconisée en 1999 par l'ACGIH, 42,5 % des salariés seraient exposés à des concentrations atmosphériques en béryllium supérieures à cette valeur [76].

## DIAGNOSTIC DE LA BÉRYLLOSE

### Béryllose aiguë

L'affection aiguë n'est plus observée qu'à la suite d'expositions accidentelles.

À la suite d'une exposition massive, apparaissent en quelques heures dyspnée, douleur thoracique, cyanose des extrémités, avec souvent hémoptysie et épistaxis, traduisant une pneumonie chimique de pronostic redoutable.

Lorsque l'exposition a été moins importante, les manifestations cliniques sont observées dans les semaines qui suivent. L'auscultation pulmonaire entend des râles, ronchus et crépitants. La radiographie du thorax a un aspect miliaire ou présente des opacités floues ou encore pommelées, bilatérales, prédominant aux bases.

Les formes légères n'ont qu'une traduction bronchique, avec toux, sibilants, sans image radiographique.

## Béryllose pulmonaire chronique

### Diagnostic en milieu de travail

#### Diagnostic clinique [13, 15, 25, 42, 59]

La béryllose chronique peut être évoquée face à une toux sèche ou une dyspnée d'effort progressivement croissante, chez un ouvrier exposé à un empoussièrément ou à des fumées comprenant des particules de béryllium.

À un stade plus évolué, la symptomatologie respiratoire s'accompagne d'une importante perte de poids, d'arthralgies, d'un fébricule, de douleurs thoraciques, d'asthénie et d'anorexie.

L'auscultation pulmonaire est normale ou retrouve des râles crépitants, parfois des râles sibilants. Une hépatomégalie peut être présente.

Ailleurs, le salarié ne se plaint de rien. Seule la mise en évidence d'un test de lymphoprolifération des lymphocytes du sang circulant en présence de béryllium positif signe la sensibilisation au béryllium ; ailleurs encore c'est une radiographique pulmonaire systématique anormale ou l'évolution des données fonctionnelles respiratoires obtenues à la courbe débit-volume qui amènent à proposer des investigations en milieu spécialisé.

#### Diagnostic étiologique [37, 59]

C'est l'ignorance de la manipulation professionnelle de béryllium, méconnue de l'employeur, du salarié, du médecin du travail, qui fait la grande difficulté du diagnostic de la béryllose.

En effet, l'exposition au béryllium est connue lors de sa production ou de celle de ses composés et alliages, et il en est certainement de même :

- dans l'industrie aéronautique et aérospatiale (structures d'avions et de vaisseaux spatiaux),
- dans l'industrie nucléaire (ralentisseur de neutrons dans certains réacteurs),
- dans la fabrication de matériel de radiologie (fenêtres pour tubes de roentgentherapie et appareils de détection de radioactivité),
- dans l'industrie électrique et électronique (le béryllium est employé dans la fabrication d'interrupteurs, contacteurs, parties de disjoncteurs, pinces à fusibles, fiches de connecteurs haute fréquence, électrodes de soudage, isolants électriques, supports de puces électroniques, radio, lasers et tubes micro-ondes, bougies d'allumage, composants divers haute tension...).

En revanche, son usage dans la fabrication de ressorts, essieux, pièces d'embrayage, clubs de golf, outils, obturateurs d'appareils photographiques, moules d'injection pour l'industrie plastique, man-

chons métalliques, balanciers d'horlogerie... est moins classique, d'autant que le béryllium entre pour une part souvent faible dans la composition des alliages employés (cuivre-béryllium, nickel-béryllium, nickel-chrome-béryllium...).

Le béryllium est encore employé en dentisterie, dans les alliages chrome-nickel (0,6 % à 1,5 %) ; sa présence a même été rapportée dans la composition de ciments servant à fixer couronnes et bridges.

La bijouterie fantaisie est une autre industrie où sont employés différents alliages contenant du béryllium. Le secteur de la maintenance et de l'entretien sur les lieux de travail où du béryllium est susceptible d'être utilisé est une autre activité potentiellement exposante.

La récupération-recyclage des métaux est une autre activité professionnelle où l'exposition professionnelle au béryllium est possible et la béryllose pulmonaire décrite.

### Diagnostic en milieu spécialisé

#### Diagnostic positif

La présence d'une granulomatose pulmonaire et l'évaluation de son retentissement fonctionnel sont objectivées par :

##### - l'imagerie thoracique :

1) radiographie pulmonaire [3] : sont recherchées des opacités diffuses, de petite taille, arrondies et réticulaires, parfois associées à des adénopathies hilaires (dans environ 40 % des cas et simulant alors fortement une sarcoïdose), à des aspects cicatriciels linéaires, à une distorsion pulmonaire, à des bulles ou à un épaississement pleural. Il n'y a pas de parallélisme entre les images radiographiques et l'intensité des signes fonctionnels ;

2) tomodensitométrie thoracique avec étude haute résolution qui peut montrer des nodules parenchymateux, des lignes septales, alors que le cliché pulmonaire est normal [48]. À un stade plus évolué : images de fibrose pulmonaire des lobes supérieurs ou fibrose interstitielle diffuse, adénopathies hilaires ou médiastinales [26].

- le bilan fonctionnel respiratoire [2] : syndrome restrictif de gravité variable (CPT diminuée, VEMS/CV inchangé), anomalies obstructives (VEMS/CV diminué), trouble de la diffusion alvéolo-capillaire. C'est l'altération des échanges gazeux et l'augmentation du rapport espace mort/volume courant qui sont les anomalies les plus précocement observées [53] : hypoxémie révélée par l'exercice, puis apparition d'une hypoxémie de repos s'aggravant à l'effort.

#### - l'apport de l'endoscopie bronchique :

1) lavage bronchoalvéolaire (LBA) : importante augmentation de la cellularité avec hyperlymphocytose massive [11, 13, 49, 50], intéressant les lymphocytes T helper (T4) activés.

2) biopsie transbronchique : présence de granulomes à cellules épithélioïdes et géantes entourées d'une couronne de lymphocytes et de fibroblastes à l'étude anatomopathologique d'un fragment de tissu pulmonaire [20] ; en dernier recours, biopsie pulmonaire chirurgicale...

Des signes généraux et une atteinte multisystémique sont recherchés [25] :

- hépatomégalie, splénomégalie ou seulement anomalies biologiques du bilan hépatique,
- lithiase rénale, lithiase salivaire, hyperuricémie,
- hypercalcémie [65],
- anergie tuberculinique.

#### Diagnostic étiologique

Rapporter à sa cause cette granulomatose pulmonaire, qui ressemble à la sarcoïdose, est souvent très difficile. Un délai très long (plus de 20 ans, voire 40 ans) peut séparer les premiers signes de la maladie de l'exposition qui l'a provoquée et qui peut avoir cessé depuis longtemps (jusqu'à 20 ans avant). Le patient, s'il a jamais eu connaissance d'un tel risque professionnel, peut l'avoir oublié avec les années. À noter que des délais d'apparition très courts (4 mois) depuis le début de l'exposition sont également possibles.

L'interrogatoire est particulièrement important : recherche d'une exposition au béryllium (calendrier professionnel, anamnèse familiale avec calendrier professionnel du conjoint, lieux successifs d'habitation...), recherche d'un épisode inhalatoire accidentel (des cas de béryllose chronique consécutifs à l'affection aiguë ont été rapportés).

Les tests épicutanés (patch tests) effectués avec un sel de béryllium (fluorure, chlorure, sulfate) explorent l'hypersensibilité retardée (réaction locale eczématiforme après 48 à 72 heures). Ils ne sont pas employés en pratique médicale. En effet, ils traduisent la sensibilisation cutanée et non l'atteinte pulmonaire ; de plus, ils semblent pouvoir sensibiliser des sujets préalablement indemnes ou être à l'origine d'une poussée de la maladie [56].

L'étude minéralogique du tissu pulmonaire ou des ganglions médiastinaux (prélevés par biopsie chirurgicale, médiastinoscopie...) par des méthodes physiques, telles que la spectroscopie d'absorption atomique ou l'analyse par laser de la masse ionique [33], objective par la présence de grandes quantités de béryllium la réalité de l'exposition, mais pas la res-

ponsabilité du métal dans la pathologie pulmonaire.

Une technique radiodispersive en fenêtre fine, récemment décrite, en association avec la microscopie électronique, semble permettre de mettre en évidence les particules de béryllium à l'intérieur des granulomes, signant ainsi la maladie [10].

La positivité du test de lymphoprolifération, effectué sur les lymphocytes pulmonaires recueillis lors du lavage bronchoalvéolaire et mis à incuber en présence d'un sel de béryllium [15, 50, 60], affirme le diagnostic de béryllose pulmonaire chronique.

## ÉVOLUTION

### Béryllose aiguë

Selon sa gravité, la béryllose aiguë peut entraîner la mort ou évoluer vers la guérison. La constitution d'une granulomatose pulmonaire, après la maladie aiguë, est parfois observée [21, 32, 42] dans un délai variable, souvent long, pouvant dépasser 10 ans.

### Béryllose pulmonaire chronique

Parmi les sujets dépistés en entreprise comme présentant une hypersensibilité au béryllium (test LPTBe sanguin positif et biopsie pulmonaire négative), le risque est l'évolution vers la béryllose chronique, qui semble d'autant plus à craindre que l'exposition est plus importante [51] ; le taux annuel de passage à la maladie a été rapporté être de l'ordre de 9 à 19 % (en moyenne 6 à 8 %) [47 cité par 43].

La soustraction au risque a pour but d'éviter l'apparition de la granulomatose chez les sujets sensibilisés et chez les sujets atteints a- ou pauci-symptomatiques de stopper l'évolution d'une béryllose chronique débutante.

La béryllose pulmonaire chronique est une affection de gravité très variable qui évolue même après l'arrêt de l'exposition au béryllium vers la fibrose pulmonaire et l'insuffisance respiratoire chronique plus ou moins rapidement [25] ou qui peut se stabiliser. L'effet de la corticothérapie au long cours est variable [67]. La cause habituelle de la mort est l'insuffisance respiratoire [34] ; le décès survient dans des délais variables pouvant atteindre plusieurs dizaines d'années [34].

Pour certains auteurs, l'aspect histologique pulmonaire, lors du diagnostic, a une valeur pronostique certaine [20].

## PRÉVENTION

### Prévention médicale

À l'embauchage, on évitera dans la mesure du possible, d'affecter aux postes de travail exposant aux plus fortes pollutions (fumées provenant de la fonte, d'opérations de soudage de béryllium ou de métaux en contenant) les sujets atteints d'une affection respiratoire chronique, telle l'asthme, la bronchite chronique obstructive...

Radiographie des poumons et courbe débit-volume sont indiquées à l'embauchage et régulièrement, lors du suivi systématique.

Le test de prolifération des lymphocytes en présence de béryllium (TTL Be) réalisé sur échantillon sanguin [6, 13] explore l'exposition et la sensibilisation au béryllium. Sa positivité est rapportée en dehors de toute béryllose chronique [6, 35, 40] et considérée comme signant la sensibilisation de l'organisme. Il est utilisé en dépistage systématique aux États-Unis dans certaines grandes entreprises. Deux tests positifs observés avec deux concentrations successives de sulfate de béryllium, dans deux laboratoires expérimentés différents sont demandés pour confirmer la positivité du test [69]. Lors de sa validation, le test avait une sensibilité de 68 % et une spécificité de 97 % avec une VPP (valeur prédictive positive) de 25 % [69, 71].

La survenue d'une sensibilisation au béryllium observée dans les trois premiers mois d'exposition [52] suggère de réaliser un premier test rapidement.

La fréquence de ce suivi immunologique, en association avec la surveillance radiographique pulmonaire [41], est à discuter en fonction de l'importance de l'exposition [77].

### Prévention technique [9]

Elle associe plusieurs mesures :

- l'information des salariés sur les risques dus au béryllium et à ses composés, sur les précautions à observer et sur les mesures à prendre en cas d'accident ;

- des dosages atmosphériques fréquents voire un monitoring de la concentration en béryllium dans l'air de l'atelier en sachant que le respect des valeurs limites d'exposition indicatives, admises dans les locaux de travail (VME à  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) n'empêche pas la survenue de sensibilisations chez les sujets exposés [39], des sensibilisations ayant en fait été observées pour des expositions entre 1 et  $0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$  mais pas en dessous de  $0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$  [36]. Proposer une TLV-TWA à  $0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$  est actuellement étudiée par

l'ACGIH aux États-Unis <sup>(4)</sup> :

- l'aspiration des fumées et la ventilation des ateliers, par des systèmes efficaces et parfaitement entretenus ;

- le port de vêtements spéciaux au travail, qui seront nettoyés à l'usine afin d'éviter toute contamination familiale, de protections respiratoires individuelles pour les opérations de travail ponctuelles et de protections cutanées ;

- le respect de règles d'hygiène corporelle et vestimentaire très strictes ;

- la filtration des fumées à la sortie des cheminées afin d'éviter la contamination de l'environnement autour de l'usine.

## RÉPARATION

La béryllose pulmonaire est réparée au titre du tableau des maladies professionnelles n° 33 du régime général de la Sécurité sociale. La béryllose aiguë y est inscrite en tant que « *bronchopneumopathie aiguë ou sub-aiguë diffuse, avec apparition retardée de signes radiologiques le plus souvent discrets* » ; le délai de prise en charge est de 30 jours. La béryllose pulmonaire chronique est réparée avec un délai de prise en charge de 25 ans si elle se traduit par une « *fibrose pulmonaire diffuse avec signes radiologiques, troubles fonctionnels et signes généraux (amaigrissement, fatigue), confirmée par des épreuves fonctionnelles respiratoires...* ». Les complications cardiaques (insuffisance ventriculaire droite) et les complications pleuropulmonaires secondaires (pneumothorax spontané) sont également réparées.

La liste des travaux susceptibles de provoquer la béryllose est indicative et il n'est pas demandé de durée minimale d'exposition au risque.

Lorsque les conditions administratives du tableau ne sont pas réunies, la reconnaissance médico-légale reste possible, par le biais du Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP), s'il est établi que l'affection a directement été causée par le travail habituel de la victime.

(4) Cf. : « Proposition d'abaissement de la TLV-TWA de l'ACGIH du béryllium et ses composés », dans ce même numéro, p. 417.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] AMICOSANTE M., SANARICO N., BERRETTA F., ARROYO J. ET AL - Beryllium binding to HLA-DP molecule carrying the marker of susceptibility to berylliosis glutamate beta 69. *Hum Immunol.* 2001 ; 62 (7) : 686-93
- [2] ANDREWS J.L., KAZEMI H., HARDY H.L. - Patterns of lung dysfunction in chronic beryllium disease. *Am Rev Respir Dis.* 1969 ; 100 (6) : 791-800.
- [3] ARONCHICK J.M., ROSSMAN M.D., MILLER W.T. - Chronic beryllium disease: diagnosis, radiographic findings, and correlation with pulmonary function tests. *Radiology.* 1987 ; 163 (3) : 677-82.
- [4] ARROYO J., ALVAREZ A.M., NOMBELA C., SANCHEZ-PEREZ M. - The role of HLA-DP beta residue 69 in the definition of antibody-binding epitopes. *Hum Immunol.* 1995 ; 43 (3) : 219-26
- [5] BALKISSOON R.C., NEWMAN L.S. - Beryllium copper alloy (2%) causes chronic beryllium disease. *J Occup Environ Med.* 1999 ; 41 (4) : 304-08
- [6] BARGON J., KRONENBERGER H., BERGMANN L., BUHL R. 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.
- [7] BARNA B.P., DEODHAR S.D., CHIANG T., GAUTAM S. ET AL - Experimental beryllium-induced lung disease. I. Differences in immunologic responses to beryllium compounds in strains 2 and 13 guinea pigs. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1984 ; 73 (1) : 42-48.
- [8] BARNA B.P., DEODHAR S.D., GAUTAM S., EDINGER M., ET AL - Experimental beryllium-induced lung disease. II. Analyses of bronchial lavage cells in strains 2 and 13 guinea pigs. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1984 ; 73 (1) : 49-55.
- [9] Béryllium et composés minéraux. Fiche toxicologique FT 92. Paris : INRS ; 1992 : 6 p.
- [10] BUTNOR K.J., SPORN T.A., INGRAM P., GUNASEGARAM S ET AL - Beryllium detection in human lung tissue using electron probe X-ray microanalysis. *Mod Pathol.* 2003 ; 16 (11) : 1171-77
- [11] CULLEN M.R., KOMINSKI J.R., ROSSMAN M.D., CHERNIACK M.G. ET AL - Chronic beryllium disease in a precious metal refinery. Clinical epidemiologic and immunologic evidence for continuing risk from exposure to low level beryllium fume. *Am Rev Respir Dis.* 1987 ; 135 (1) : 201-08.
- [12] CURTIS GH - Cutaneous hypersensitivity due to beryllium; a study of thirteen cases. *Arch Derm Syphilol.* 1951 ; 64 (4) : 470-82
- [13] DEODHAR S.D., BARNA B., VAN ORDSTRAND H.S. - A study of the immunologic aspects of chronic berylliosis. *Chest.* 1973 ; 63 (3) : 309-13.
- [14] DEUBNER D., KELSH M., SHUM M., MAIER L ET AL - Beryllium sensitization, chronic beryllium disease, and exposures at a beryllium mining and extraction facility. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001 ; 16 (5) : 579-92.
- [15] EPSTEIN P.E., DAUBER J.H., ROSSMAN M.D., DANIELE R.P. - Bronchoalveolar lavage in a patient with chronic berylliosis: evidence for hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med.* 1982 ; 97 (2) : 213-16.
- [16] EISENBUD M. - Origins of the standards for control of beryllium disease (1947-1949). *Environ Res.* 1982 ; 27 (1) : 79-88.
- [17] EISENBUD M., WANTA R.C., DUSTAN C., STEADMAN L.T ET AL - Non-occupational berylliosis. *J Ind Hyg Toxicol.* 1949 ; 31:282-94.
- [18] FINCH G.L., VERBURG R.J., MEWHINNEY J.A., EIDSON A.F ET AL - The effect of beryllium compound solubility on in vitro canine alveolar macrophage cytotoxicity. *Toxicol Lett.* 1988 ; 41 (2) : 97-105
- [19] FIREMAN E., HAIMSKY E., NOIDERFER M., PRIEL I ET AL - Misdiagnosis of sarcoidosis in patients with chronic beryllium disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003 ; 20 (2) : 144-48
- [20] FREIMAN D.G., HARDY H.L. - Beryllium disease. The relation of pulmonary pathology to clinical course and prognosis based on a study of 130 cases from the US beryllium case registry. *Hum Pathol.* 1970 ; 1 (1) : 25-44.
- [21] GODARD P., DUPAIN M., MALBOS G., PELLENC S ET AL - Bérylliose pulmonaire chronique: problèmes médico-légaux. *Arch Mal Prof.* 1982 ; 43 (8) : 647-49.
- [22] HALEY P.J., FINCH G.L., HOOVER M.D., CUDDIHY R.G. - The acute toxicity of inhaled beryllium metal in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1990 ; 15 (4) : 767-78.
- [23] HANIFIN J.M., EPSTEIN W.L., CLINE M.J. - In vitro studies of granulomatous hypersensitivity to beryllium. *J Invest Dermatol.* 1970 ; 55 (4) : 284-88.
- [24] HARDY H.L., TABERSHAW I.R. - Delayed chemical pneumonitis occurring in workers exposed to beryllium compounds. *J Ind Hyg Toxicol.* 1946 ; 28 : 197-211.
- [25] HARDY H.L. - Beryllium disease : a clinical perspective. *Environ Res.* 1980 ; 21 (1) : 1-9.
- [26] HARRIS K.M., MCCONNOCHIE K., ADAMS H. - The computed tomographic appearances in chronic berylliosis. *Clin Radiol.* 1993 ; 47 (1) : 26-31.
- [27] HART B.A., HARMSEN A.G., LOW R.B., EMERSON R. - Biochemical, cytological and histological alterations in rat lung following acute beryllium aerosol exposure. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1984 ; 75 (3) : 454-65.
- [28] HASAN F.M., KAZEMI H. - Chronic beryllium disease: a continuing epidemiologic hazard. *Chest.* 1974 ; 65 (3) : 289-93.
- [29] HENNEBERGER P.K., CUMRO D., DEUBNER D.D., KENT M.S. ET AL - Beryllium sensitization and disease among long-term and short-term workers in a beryllium ceramics plant. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001 ; 74 (3) : 167-76
- [30] ISRAEL H.L., COOPER D.A. - Chronic beryllium disease due to low beryllium content alloys. *Am Rev Respir Dis.* 1964 ; 89 : 100-02.
- [31] JOHNSON J.S., FOOTE K., McLEAN M., COGBILL G. - Beryllium Exposure Control Program at the Cardiff Atomic Weapons Establishment in the United Kingdom. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001 ; 16 (5) : 619-30.
- [32] JONES WILLIAMS W.V. - Beryllium disease. *Postgrad Med J.* 1988 ; 64 (753) : 511-16.
- [33] JONES WILLIAMS W.V. - The diagnosis of chronic beryllium disease by laser ion mass analysis. *Chest.* 1987 ; 91 (2) : 313.
- [34] JONES WILLIAMS W.V. - United Kingdom Beryllium Registry: mortality and autopsy study. *Environ Health Perspect.* 1996 ; 104 (Suppl 5) : 949-51.
- [35] WILLIAMS W.J., WILLIAMS W.V.R. - Value of beryllium lymphocyte transformation tests in chronic beryllium disease and in potentially exposed workers. *Thorax.* 1983 ; 38 (1) : 41-44.
- [36] KELLEHER P.C., MARTYNY J.W., MROZ M.M., MAIER L.A. ET AL - Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant. *J Occup Environ Med.* 2001 ; 43 (3) : 238-49.
- [37] KOLANTZ M.E. - Introduction to beryllium: uses, regulatory history, and disease. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001 ; 16 (5) : 559-67.
- [38] KOTLOFF R.M., RICHMAN P.S., GREENACRE J.K., ROSSMAN M.D. - Chronic beryllium disease in a dental laboratory technician. *Am Rev Respir Dis.* 1993 ; 147 (1) : 205-07
- [39] KREISS K., MROZ M.M., NEWMAN L.S., MARTYNY J. ET AL - Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2  $\mu\text{m}^3$ . *Am J Ind Med.* 1996 ; 30 (1) : 16-25
- [40] KREISS K., NEWMAN L.S., MROZ M.M., CAMPBELL P.A. - Screening blood test identifies subclinical beryllium disease. *J Occup Med.* 1989 ; 31 (7) : 603-08.
- [41] KREISS K., WASSERMAN S., MROZ M.M., NEWMAN L.S. - Beryllium disease screening in the ceramics industry: Blood lymphocyte test performance and exposure-disease relations. *J Occup Med.* 1993 ; 35 (3) : 267-74.
- [42] KRIEBEL D., BRAIN J.D., SPRINCE N.L., KAZEMI H. - The pulmonary toxicity of beryllium. *Am Rev Respir Dis.* 1988 ; 137 (2) : 464-73.





- [43] MARCHAND-ADAM S., GUILLON F., BRAUNER M., VALEYRE D. - Bérylliose pulmonaire chronique (2<sup>ème</sup> partie). Pathogénie, expression clinique, prévention et législation. *Rev Mal Respir.* 2005 ; 22 (2) : 271-87.
- [44] MARCHAND-ADAM S., VALEYRE D. - Bérylliose pulmonaire chronique : un modèle d'interaction entre environnement et prédisposition génétique (1<sup>er</sup> partie). Minéralogie, toxicologie, épidémiologie et facteurs de risque. *Rev Mal Respir.* 2005 ; 22 (2) : 257-69.
- [45] MARK G.J., MONROE C.B., KAZEMI H. - Mixed pneumoconiosis : silicosis, asbestosis, talcosis and berylliosis. *Chest.* 1979 ; 75 (6) : 726-28.
- [46] NEWMAN L.S. - To be Be2+ or not to be Be2+ : immunogenetics and occupational exposure. *Science.* 1993 ; 262 (5131) : 197-98
- [47] NEWMAN L., BALKISSOON R., DANILOFF E., SOLIDA M ET AL - Rate of progression from beryllium sensitization to chronic beryllium disease is 9%-19% per year. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 ; 157: A145.
- [48] NEWMAN L.S., BUSCHMAN D.L., NEWELL D.J. JR, LYNCH D.A. - Beryllium disease: assessment with CT. *Radiology,* 1994 ; 190 (3) : 835-40.
- [49] NEWMAN L.S., KREISS K. - Non-occupational beryllium disease masquerading as sarcoidosis: identification by blood lymphocyte proliferative response to beryllium. *Am Rev Respir Dis,* 1992, 145 (5) : 1212-14.
- [50] NEWMAN L.S., KREISS K., KING TE JR, SEAY S. ET AL - Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease. Re-examination of disease definition and natural history. *Am Rev Respir Dis.* 1989 ; 139 (6) : 1479-86.
- [51] NEWMAN L.S., MROZ M.M., BALKISSOON R., MAIER L.A. - Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: a longitudinal study of disease risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 ; 171 (1) : 54-60.
- [52] NEWMAN L.S., MROZ M.M., MAIER L.A., DANILOFF E.M ET AL - Efficacy of serial medical surveillance for chronic beryllium disease in a beryllium machining plant. *J Occup Environ Med.* 2001 ; 43 (3) : 231-37.
- [53] PAPPAS G.P., NEWMAN L.S. - Early pulmonary physiologic abnormalities in beryllium disease. *Am Rev Respir Dis.* 1993 ; 148 (3) : 661-66.
- [54] PREUSS O.P. - Long term follow-up of workers exposed to beryllium. *Br J Ind Med.* 1985 ; 42 (1) : 69.
- [55] RANGHEARD A.S., KABBANI J., FESQ G., PAIRON J.C ET AL - Bérylliose pulmonaire chez un prothésiste dentaire. *Rev Mal Respir.* 2000 ; 17 (4) : 874-76.
- [56] REEVES A.L., PREUSS O.P. - Immunological diagnosis of chronic beryllium disease in humans and animals. In: Dayan A.D. et al. - Immunotoxicity of metals and immunotoxicology, EUR 12764 of the Commission of the European Communities. New York : Plenum Press, 1990 : 183-90, 317 p.
- [57] RICHELDI L., KREISS K., MROZ M.M., ZHEN B. ET AL - Interaction of genetic and exposure factors in the prevalence of berylliosis. *Am J Ind Med.* 1997 ; 32 (4) : 337-40.
- [58] RICHELDI L., SORRENTINO R., SALTINI C. - HLA-DPB1 glutamate 69 : a genetic marker of beryllium disease. *Science.* 1993 ; 262 (5131) : 242-44.
- [59] ROSSMAN M.D. - Chronic beryllium disease: diagnostic and management. *Environ Health Perspect.* 1996 ; 1045 (5) : 945-47
- [60] ROSSMAN M.D., KERN J.A., ELIAS J.A., CULLEN M.R ET AL - Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium. A test for chronic beryllium disease. *Ann Intern Med,* 1988 ; 108 (5) : 687-93. Erratum in: *Ann Intern Med.* 1989 (Apr 15) ; 110 (8) : 672.
- [61] SACKETT H.M., MAIER L.A., SILVEIRA L.J., MROZ M.M ET AL - Beryllium medical surveillance at a former nuclear weapons facility during cleanup operations. *J Occup Environ Med.* 2004 ; 46 (9) : 953-61.
- [62] SALTINI C., WINESTOCK K., KIRBY M., PINKSTON P ET AL - Maintenance of alveolitis in patients with chronic beryllium disease by beryllium-specific helper T cells. *New Engl J Med.* 1989 ; 320 (17) : 1103-09.
- [63] SANDERS C.L., CANNON W.C., POWERS G.J., ADEE R.R. ET AL - Toxicology of high-fired beryllium oxide inhaled by rodents. II. Metabolism and early effects. *Arch Environ Health.* 1975 ; 30 (11) : 546-51.
- [64] SAWYER R.T., FADOK V.A., KITTLE L.A., MAIER L.A. ET AL - Beryllium-stimulated apoptosis in macrophage cell lines. *Toxicology.* 2000 ; 149 (2-3) : 129-42.
- [65] SHARMA O.P. - Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med.* 2000 ; 6 (5) : 442-47.
- [66] SENDELBACH L.E., WITSCHI H.P., TRYKA A.F. - Acute pulmonary toxicity of beryllium sulfate inhalation in rats and mice : cell kinetics and histopathology. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1986 ; 85 (2) : 248-56.
- [67] SOOD A., BECKETT W.S., CULLEN M.R. - Variable response to long-term corticosteroid therapy in chronic beryllium disease. *Chest.* 2004 ; 126 (6) : 2000-07.
- [68] SPRINCE N.L., KAZEMI H. - US beryllium case registry through 1977. *Environ Res,* 1980; 21 (1) : 44-47.
- [69] STANGE A.W., FURMAN F.J., HILMAS D.E. - The beryllium lymphocyte proliferation test: relevant issues in beryllium health surveillance. *Am J Ind Med.* 2004 ; 46 (5) : 453-62.
- [70] STANGE A.W., HILMAS D.E., FURMAN F.J., GATLIFFE T.R. - Beryllium sensitization and chronic beryllium disease at a former nuclear weapons facility. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001 ; 16 (3) : 405-17.
- [71] STOKES R.F., ROSSMAN M.D. - Blood cell proliferation response to beryllium: analysis by receiver-operating characteristics. *J Occup Med.* 1991 ; 33 (1) : 23-28.
- [72] VAN ORDSTRAND H.S., HUGUES R., DE NARDI J.M., CARMODI M.D. - Beryllium poisoning. *JAMA.* 1945 ; 129 : 1084-90.
- [73] VERMA D.K., RITCHIE A.C., SHAW M.L. - Measurement of beryllium in lung tissue of a chronic beryllium disease case and cases with sarcoidosis. *Occup Med.* 2003 ; 53 (3) : 223-27.
- [74] WANG Z., WHITE P.S., PETROVIC M., TATUM O.L. ET AL - Differential susceptibilities to chronic beryllium disease contributed by different Glu69 HLA-DPB1 and -DPB1 alleles. *J Immunol.* 1999 ; 163 (3) : 1647-53.
- [75] WELCH L., RINGEN K., BINGHAM E., DEMENT J ET AL - Screening for beryllium disease among construction trade workers at Department of Energy nuclear sites. *Am J Ind Med.* 2004 ; 46 (3) : 207-18.
- [76] PILLIÈRE F., VINCENT R. - Recherche sur le béryllium : conférence internationale (Montréal, 8-11 mars 2005). TD 142. *Doc Méd Trav.* 2005 (103) : 347-56.
- [77] POULIN M, RICARD S. - Le test sanguin de prolifération lymphocytaire au béryllium (BeLPT) : de la théorie à la pratique. Institut national de santé publique du Québec, 2004. ([www.inspq.qc.ca/pdf/publications/282-TestSanguinLymphocytaireBeryllium.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/282-TestSanguinLymphocytaireBeryllium.pdf))