

B

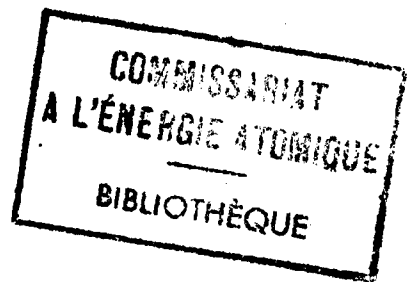
- Note C.E.A. n° 272 -

Service d'Hygiène Atomique
et de Radiopathologie

LES INTOXICATIONS PAR LE BERYLLIUM

par

S. ALIBERT



- Mars 1959 -

LES INTOXICATIONS PAR LE BERYLLIUM

Depuis quelques années l'attention a été attirée en médecine du travail sur la toxicité du béryllium.

L'étude des intoxications par le béryllium s'est surtout développée depuis une quinzaine d'années, bien que le premier cas ait été signalé en 1933 [36].

ETIOLOGIE

L'intoxication, qui peut être aiguë ou chronique, apparaît essentiellement après exposition à des vapeurs ou des poussières de béryllium ou de ses composés (oxyde, sulfate, fluorure, chlorure) [17].

Si on ne signale pas d'intoxication au cours de l'extraction du minerai et de l'utilisation d'alliages contenant moins de 2 pour cent de béryllium, il en est rapporté dans à peu près toutes les autres industries utilisant ce corps : usines de séparation chimique, fabriques de tubes fluorescents, de produits réfractaires, métallurgie du béryllium etc.. entre autres : [1-5-16-29-30-32-36] .

EISENBUD et ses collaborateurs signalent également douze cas de béryllose chronique chez des sujets habitant au voisinage d'une usine produisant de l'oxyde de béryllium et du béryllium métal [11-28] et un cas chez la femme d'un ouvrier ayant travaillé trois mois dans une usine produisant de l'oxyde de béryllium et qui a probablement été contaminée au cours du blanchissage des vêtements de travail de son mari. Des accidents peuvent apparaître même après exposition à des doses minimales [21] et il ne semble pas y avoir de relation entre la gravité de l'intoxication chronique et l'importance de l'exposition au béryllium [13-20-37] , la sensibilité individuelle semblant très variable [14] .

Les manifestations cliniques sont très diverses et peuvent apparaître plusieurs années après que l'exposition au béryllium ait cessé.

INTOXICATION AIGUË [3-5-10-14-32] .

Elle se produit en cas d'exposition intense, en particulier dans les usines de séparation. Aux Etats-Unis, depuis que la concentration maximum admissible dans l'air a été fixée à $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour une très courte exposition et à $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour une exposition régulière, il n'y a plus d'intoxications aiguës [17]. Les manifestations sont principalement cutanées ou pulmonaires, mais on peut aussi observer une irritation intense des yeux (inflammation de la conjonctive, oedème et ulcération superficielle de la cornée), du nez et de la gorge qui disparaît généralement après éloignement du milieu toxique.

Ces phénomènes peuvent accompagner les troubles pulmonaires, mais en général ils les précèdent de quelques semaines [5] et doivent donc être considérés comme un signe de la sensibilité du travailleur qui doit alors être immédiatement retiré de tout contact avec le béryllium.

Manifestations cutanées.

Elles apparaissent surtout après contact avec des formes solubles du béryllium (fluorure, sulfate), ou bien après coupure souillée par du béryllium (cas de lampe fluorescente par exemple).

Elles peuvent apparaître sous trois formes [12] :

- dermatose,
- inflammation subaiguë non spécifique avec nécrose et ulcération,
- lésions tumorales ou pseudo-tumorales consécutives à une coupure.

Ces dernières se manifestent après une période de latence de 2 à 4 mois (3 ans dans un cas [27]), sous forme d'une induration qui se développe sur ou au voisinage de la cicatrice et montre en général une tendance à l'ulcération. Après une réponse inflammatoire, il apparaît une réaction granulomateuse plus spécifique. Dans certaines régions, il y a des formations fibreuses et du collagène comme dans le cas des accidents pulmonaires [26] . Ce sont des lésions du type sarcoïde, guéries par excision chirurgicale.

Quant aux dermatoses, elles sont en général limitées aux parties du corps exposées (face, avant-bras, mains) ; cependant dans les formes allergiques eczémateuses, il peut y avoir également atteinte de la région génito-crurale et des membres inférieurs [5] .

Manifestations pulmonaires.

Environ une semaine après l'exposition apparaît un état pneumonique avec dyspnée très importante, douleur sternale, cyanose, gros troubles de l'hématose, perte de poids. A l'examen radiologique, il y a une fibrose discrète. Sauf dans les cas très sévères et à condition de supprimer toute exposition ultérieure au béryllium, l'oxygénothérapie et le repos amènent un rétablissement. En cas de mort, on voit à l'autopsie des lésions bilatérales avec foyers hémorragiques et souvent la trace d'un infarctus récent. Les lésions sont principalement intra-alvéolaires et la mort est due à l'asphyxie ou à une défaillance cardiaque [19].

INTOXICATION CHRONIQUE [7-15-18] .

Le diagnostic est souvent difficile car plusieurs années peuvent s'écouler entre la fin du travail en atmosphère de béryllium et l'apparition des troubles. De plus, les manifestations pulmonaires ont des symptômes communs avec certaines formes de tuberculose et de lymphe-granulomatose.

Depuis la découverte d'une hypersensibilité cutanée au béryllium chez certains individus ayant déjà été en contact avec ce corps, des auteurs ont préconisé l'utilisation de patch-tests pratiqués avec des solutions diluées de béryllium pour établir un diagnostic différentiel [5] . Mais SNEDDON [28] signale dans un cas une aggravation de la maladie quelques jours après avoir pratiqué un patch-test.

Manifestations cutanées.

Les sujets atteints de pneumopathies chroniques dues au béryllium présentent parfois aussi des lésions cutanées. FREIMAN [12] en rapporte deux cas apparus deux ans ou plus après exposition dans une usine de lampes fluorescentes. Ces lésions sont du type granulome et montrent le même processus de réaction tissulaire que celui décrit dans le poumon. Ce sont, en fait, les localisations cutanées d'un processus pathologique largement disséminé.

Manifestations pulmonaires.

Les principaux symptômes sont l'amaigrissement pouvant aller jusqu'à la cachexie, la toux, la dyspnée, l'emphysème. Il peut y avoir des infections surajoutées (pleurésie). Les épreuves fonctionnelles donnent des résultats anormaux. Ces troubles pulmonaires peuvent s'accompagner de fièvre, d'épistaxis, de cyanose, de polyglobulie, de complications cardiaques (hypertrophie et dilatation du ventricule droit), de troubles gastro-intestinaux ; le foie est souvent hypertrophié.

A l'examen radiologique on voit des lésions réticulo-nodulaires avec souvent un aspect en "tempête de neige" [33] .

A l'examen histologique, on trouve principalement une réaction focale granulomateuse composée de cellules épithéliales et parfois de cellules géantes multinucléées. Cette image peut se retrouver également dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques [23] .

Le traitement le plus efficace semble être l'ACTH et la cortisone [18-31] mais si parfois il semble y avoir une véritable guérison , dans la plupart des cas ces corps permettent seulement à l'organisme de mieux résister à l'action toxique. Dans les cas graves ils peuvent prolonger les malades et leur apporter de meilleures conditions de vie, mais l'issue reste sans doute la même. Ils n'ont aucune action sur l'excrétion du béryllium. Par contre certains corps, tels l'acide sulfosalicylique, augmentent l'excrétion urinaire du béryllium [2-38] . D'autre part, des travaux expérimentaux ont montré que l'acide aurinetricarboxylique qui complexe le béryllium peut augmenter la survie des animaux intoxiqués [38] .

Manifestations osseuses.

Aucun cas clinique n'a été mentionné mais différents auteurs ont obtenu des ostéosarcomes chez les animaux [8-25] .

ELIMINATION - LOCALISATION

L'élimination urinaire, très variable d'un individu à l'autre (10^{-8} à 10^{-6} gramme par litre) est plus le témoin d'une exposition au béryllium que d'une intoxication (on retrouve du béryllium dans l'urine de travailleurs non atteints et inversement). Il n'y a pas de rapport constant entre la gravité des symptômes observés et cette élimination [22] ou la quantité de béryllium trouvée dans les tissus [29] . La localisation du béryllium a été étudiée chez l'animal, entre autres, à l'aide du ^7Be [4-6] . Chez l'homme, il a été trouvé des localisations rénale, osseuse, pulmonaire, hépatique [24] .

PRONOSTIC

HARDY H.L. qui a observé de nombreux cas d'intoxications par le béryllium donne une classification de la maladie fondée sur la possibilité pour le patient d'effectuer ou non son travail habituel, au moins partiellement [18] .

Dans le cas des bérylloses chroniques, le pronostic est sévère.

VAN ORDSTRAND [35] considère qu'il y a mortalité dans un tiers à un quart des cas. Dans un autre tiers des cas la maladie progresse inexorablement, l'ACTH ou la cortisone amenant une faible amélioration. Enfin, pour le dernier tiers, l'évolution de la maladie s'arrête avant d'aboutir à une immobilisation complète ou bien il y a régression clinique.

Le pronostic semble meilleur dans les formes aiguës. DE NARDI et ses collaborateurs [5], sur 220 atteintes de l'appareil respiratoire, signalent 10 morts et pour les autres cas une guérison complète en quatre mois. Par contre TOLOT [32] rapporte deux cas mortels sur 13 observations.

CONCLUSION

En résumé, dans les intoxications par le béryllium, l'apparition des symptômes est tardive (parfois 10 ans après l'exposition), les variations de susceptibilité individuelle sont grandes (dans certains cas l'intoxication apparaît après une seule exposition), le diagnostic des formes chroniques est difficile, la thérapeutique est peu efficace, le pronostic est sévère et le contrôle biologique systématique donne peu de renseignements. Il faut donc développer le plus possible les méthodes de lutte préventive.

Aux Etats-Unis les mesures suivantes ont été prises :

- pour 24 h la concentration moyenne en béryllium dans l'air ne doit pas dépasser $2 \mu\text{g par m}^3$; à aucun moment elle ne doit être supérieure à $25 \mu\text{g par m}^3$;
- pour un mois la concentration moyenne en béryllium au voisinage des usines ne doit pas dépasser $0,01 \mu\text{g par m}^3$;
- l'examen médical d'embauche est sévère et un contrôle systématique des travailleurs est pratiqué comprenant des radiographies biannuelles;
- des conférences d'éducation sont faites au personnel.

A la suite de ces mesures, l'incidence des accidents cutanés est passée de 25 pour cent à 2 pour cent et les syndromes pulmonaires ont presque entièrement disparu. En conclusion, le meilleur moyen de lutte semble être de diminuer les risques de contamination, en particulier de contamination atmosphérique et l'exemple américain montre qu'on peut agir efficacement dans ce sens.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AUSSANT J.
Contribution à l'étude des intoxications par le béryllium
Thèse Doct. Med. Paris 1955
- [2] BRUES A.M.
ANL-4745, p.53-94
- [3] CARRIERE G., FRAISSE P., RICHARD L. et ROCHE L.
Pneumopathies professionnelles dues à l'inhalation du béryllium
Arch. Mal. prof. 1948-9-304
- [4] CROWLEY J.F., HAMILTON J.G. et SCOTT K.G.
The Metabolism of Carrier-free Radioberyllium in the Rat.
J. biol. Chem. 1949-177-975
- [5] DE NARDI et coll.
Berylliosis : Summary and Survey of All Clinical Types Observed in a
Twelve-Year Period - A.M.A. Arch. Ind. Hyg. 1953-8-1
- [6] DUMONT C.
Contribution à l'étude toxicologique du glucinium ou béryllium
Thèse Doct. Pharm. Paris 1957
- [7] DUPONT M.G.
Les pneumopathies chroniques retardées du béryllium
Thèse Doct. Med. Paris 1949
- [8] DUTRA F.R., LARGENT E.J., ROTH J.L.
Osteogenic Sarcoma after Inhalation of Beryllium Oxide
AECU - 1272
- [9] EISENBUD M.
The Basis for Environmental Control of Beryllium Poisoning
Symposium MIT-N (voir [30])
- [10] EISENBUD M., BERGHOUT C.F., STEADMAN L.T.
Environmental Studies in Plants and Laboratories Using Beryllium : the
Acute Disease - J. Ind. Hyg. Tox. 1948-30-281
- [11] EISENBUD et coll.
Non-Occupational Beryllioses - J. Ind. Hyg. Tox. 1949-31-282

- [12] FREIMAN D.
Pathology of Beryllium Induced Skin Lesions - Symposium MIT-K (voir [30])
- [13] GARDNER L.V.
Generalized Pulmonary Granulomatosis Occuring Among Workers Believed to be Exposed to Beryllium or its Compounds - Transactions of the Eleventh Annual Meeting of the Industrial Hygiene Fondation of America 1946
- [14] GINABAT
L'intoxication par le glucinium - Arch. Mal. prof. 1948-9-181
- [15] GRAND J.G.
Les berylloses broncho-pulmonaires - Thèse Doct. Med. Paris 1951
- [16] GUITARD G.
La beryllose, maladie professionnelle - Thèse Doct. Med. Paris 1952
- [17] HARDY H.L.
Epidemiology, Clinical Character and Treatment of Beryllium Poisoning
A.M.A. Arch. Ind. Health - 1955-11-273
- [18] HARDY H.L.
The Disability Found in Persons Exposed to Certain Beryllium Compounds
A.M.A. Arch. Ind. Health 1955-12-174
- [19] HAZARD J.B.
Pathology of the Acute Disease - Symposium MIT-I (voir [30])
- [20] NIGGINS H.L.
Pulmonary Sarcoidosis - Connecticut med. J. 1947-11-330
- [21] JACKSON A.J.
in VORWALD A.J. Pneumoconiosis : Beryllium, Bauxite Fumes, Compensation
(Sixth Saranac Symposium) New York P.B. Hoeber, Inc. 1950
- [22] KLEMPERER F.W., MARTIN A.P., VAN RIPER J.
Beryllium Excretion in Humans - A.M.A. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 1951-4-251
- [23] MAC MAHON H.E.
Pathology of Chronic Pulmonary Berylliosis - Symposium MIT-J. (voir [30])
- [24] MARTLAND H.S. et coll.
Occupational Beryllium Poisoning in New Jersey J. Med. Soc. New Jersey
1947-45-1

- [25] MAYNARD E.A. et coll.
Bone and Tooth Lesions in the Rat Resulting from ingestion and Intra-
peritoneal Administration of Beryllium Compounds - AECU-744
- [26] NICHOL A.D. - DOMINGUEZ R.-
Cutaneous Granuloma from Accidental Contamination with Beryllium Phosphors
J. Am. Med. Ass. 1949-140-855
- [27] SHORTEN E.A. - GIFFEN H.K.
Delayed Subcutaneous Beryllium Granuloma Arch. Surg. 1950-60-783
- [28] SNEDDON I.B. -
Brit. Med. J. 1955-1-1488
- [29] STERNER J.H. - EISENBUD M.
Epidemiology of Beryllium Intoxication - A.M.A. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.
1951-4-123
- [30] Symposium - Current Knowledge of Disease Encountered in the Handling of
Beryllium and its Compounds : Clinical, Pathological, Experimental and
Engineering Data - Massachusetts Institute of Technology - Cambridge,
Massachusetts - 1950-A,B,C,D,E,F.
- [31] Symposium on the Treatment of Chronic Beryllium Poisoning with ACTH and
Cortisone - A.M.A. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 1951-3-543
- [32] TOLOT F. - Thèse Doct. Med. Lyon 1951
- [33] TRUHAULT R.
Un nouveau problème d'hygiène industrielle : les intoxications par le
glucinium ou béryllium - Ann. Pharm. franç. 1950 p.124
- [34] U.S. AEC - Recommendations for Control of Beryllium Hazards -
Washington, July 1953
- [35] VAN ORDSTRAND N.S. -
Choice of Drugs and Dosage - A.M.A. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 1951-3-583
- [36] VIGLIANI E.C.
Health Hazard in a Beryllium Fabricating Plant - Proceedings of Ninth
International Congress on Industrial Medicine - London 1948, p.645

- [37] WEBER H.H., ENGELHARDT W.E.
Untersuchung von Stäuben aus der Berylliumgewinnung - Zentrbl.
Gewerbhyg. 1933-10-41
- [38] WHITE M.R., SCHUBERT J.
Studies on the mechanism of Protection by Aurintricarboxylic Acid in
Beryllium Poisoning - IV Comparative Effects of Related Compounds on
Survival of Beryllium-poisoned Animals and on Distribution of Beryllium
Arch. Biochem. Biophys. 1954-52-133
- [39] WILLIAMS C.R.
Epidemiology of Chronic Beryllium Poisoning - Ninth International
Congress on Industrial Medicine - London 1948.

Manuscrit reçu le 28 janvier 1959