

anses

alimentation, environnement, travail



Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Le béryllium et ses composés

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Octobre 2010

Édition scientifique



anses

alimentation, environnement, travail



Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Le béryllium et ses composés

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Octobre 2010

Édition scientifique

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 effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur
le lieu de travail pour

Le béryllium et ses composés

L'Anses a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'alimentation, de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui 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).

Le présent avis de l'Anses reprend à son compte les travaux d'expertise conduits par l'Afsset. En effet, l'Anses est devenue juridiquement opérationnelle au 1^{er} juillet 2010 suite à la parution du décret d'application de l'ordonnance du 8 janvier 2010 instituant sa création, et a repris les missions, les acquis et les valeurs de l'Afsset et l'Afssa.

1. PRÉSENTATION DE LA QUESTION POSÉE

L'Anses a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise scientifique nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour une vingtaine de substances dont le béryllium.

2. CONTEXTE

La France dispose actuellement d'une valeur moyenne d'exposition sur 8 heures pour le béryllium et ses composés de 0,002 mg.m⁻³ (soit 2 µg.m⁻³), fixée par la circulaire¹ du 12 janvier 1995.

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

¹ Complétant et modifiant la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail.

3. 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) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Ces problématiques relèvent des compétences du comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel ». L'Anses a confié l'expertise à deux rapporteurs (un pour la partie relative aux effets sanitaires et un second pour la partie relative à la métrologie). Par ailleurs, un groupe de travail de 4 experts s'est réuni une journée pour réfléchir à la contamination surfacique qui est une thématique particulièrement d'intérêt pour le béryllium et ses composés. Les travaux ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques et les conclusions ont été présentées et approuvées lors de la séance du 12/01/2010 par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel ».

Cette expertise est ainsi issue d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport final issu de cette expertise collective (rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel de janvier 2010, portant sur l'évaluation 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) qui a été approuvé par le comité d'experts spécialisés lors de sa séance du 12/01/2010.

4. AVIS ET RECOMMANDATIONS

Eléments de proposition pour fixer les VLEP

L'Anses, s'appuyant sur les conclusions du rapport d'expertise collective du comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », considère qu'en l'état actuel des connaissances :

- au regard de la cancérogénicité avérée du béryllium et de ses composés, la toxicité de ces substances s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil et par conséquent aucun seuil d'effet sanitaire ne peut être mis en évidence ;
- les données scientifiques disponibles ne sont pas jugées suffisantes pour quantifier le risque sanitaire de cancer du poumon aux faibles doses associé à une exposition au béryllium et à ses composés.

Cependant dans la mesure où les données scientifiques actuellement disponibles permettent de définir un seuil de toxicité pour la béryllose chronique, l'Anses recommande aux gestionnaires de risques de fixer une VLEP « pragmatique » dont le but ne sera pas de prévenir des risques cancérogènes du béryllium et de ses composés mais de mettre à disposition des préventeurs un outil de gestion des risques permettant de limiter les niveaux d'exposition sur les lieux de travail et prévenant de la béryllose chronique.

L'Anses recommande donc pour le béryllium et ses composés :

- de fixer une **valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures (VLEP-8h) à 0,01 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$** ;
- d'attribuer une « **mention peau** ».

La recommandation de cette VLEP-8h résulte de l'identification d'un LOAEC² à 0,20 µg.m⁻³ à partir d'un ensemble d'études épidémiologiques auquel un facteur de sécurité de 25 a été appliqué afin de tenir compte de la susceptibilité interindividuelle et du fait que cette valeur correspond au plus faible niveau de concentration de béryllium pour lequel une béryllose en milieu professionnel a pu être observée.

L'Anses précise que la valeur de la VLEP-8h de 0,01 µg.m⁻³ devrait également permettre de protéger de l'effet sensibilisant du béryllium et de ses composés.

Dans la mesure où il n'existe pas actuellement dans la littérature de données permettant d'identifier une relation dose/réponse pour les effets toxiques immédiats ou à court terme du béryllium, il n'est pas possible de recommander une valeur limite court terme (VLCT).

La mention « peau » est à attribuer au béryllium et à ses composés car les conséquences d'une sensibilisation par contact cutané peuvent conduire à des pathologies immuno-allergiques générales particulièrement préoccupantes.

Eléments de proposition pour fixer une méthode de mesure des VLEP

L'Anses recommande l'utilisation de la méthode d'échantillonnage de la fraction inhalable, avec choix de réactifs permettant la mise en solution quantitative de tous les composés du béryllium et **analyse par spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS)** ; il s'agit actuellement de la seule méthode de mesure validée convenant pour l'évaluation des expositions professionnelles aux fins de comparaison à une VLEP-8h de 0,01 µg.m⁻³.

Eléments d'information complémentaires

A l'issue de cette expertise, l'Anses estime utile d'attirer l'attention des gestionnaires du risque sur les points suivants :

- l'exposition cutanée au béryllium et ses composés pouvant conduire à des pathologies immuno-allergiques particulièrement préoccupantes, il est nécessaire de **surveiller les niveaux de contamination surfacique des postes et des équipements de travail** (vêtements et outils) ; cette mesure de gestion des risques doit venir en complément de la surveillance des atmosphères des lieux de travail. En effet, associée à la VLEP, la surveillance des niveaux de contamination surfacique permet techniquement de limiter davantage les expositions professionnelles. Il est utile de mentionner le cas du Québec, qui a retenu une concentration de béryllium **de 0,2 µg pour 100 cm² comme valeur de référence** à ne pas dépasser sur les surfaces de travail, d'équipements et d'objets. Cette même valeur est utilisée pour considérer une surface comme exempte de béryllium.
- le nombre de travailleurs potentiellement exposés entre 1990 et 1993 au béryllium et à ses composés dans la base de données Européenne CAREX (CARcinogens EXposure) avait été estimé à environ 12 000 ;

² Lowest Observed Adverse Effect Concentration: Concentration Maximale Sans Effet Nocif Observé

- l'interrogation de la base de données RNV3P³ sur la période 2001-2007 indique que la béryllose représente 21% des problèmes de santé au travail rapportés en lien avec les composés inorganiques du béryllium.

Conclusion de l'Anses

En tenant compte de l'état actuel des connaissances et des éléments provenant de cette expertise collective, l'Anses :

- recommande de fixer une VLEP-8h « pragmatique » pour le béryllium et ses composés à **0,01 $\mu\text{g.m}^{-3}$** afin de prévenir le risque de béryllose chronique sur les lieux de travail ;
- rappelle que le béryllium et ses composés sont à considérer comme des agents cancérogènes sans seuil et que de ce fait :
 - o la substitution des substances cancérogènes par des substances ou des procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ;
 - o le principe ALARA⁴ (aussi bas que techniquement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérogène sans seuil.
- préconise de ne pas dépasser la concentration correspondant à 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes durées, puisque les données disponibles ne permettent pas la fixation d'une VLCT⁵ ;
- mettra en place une veille active sur les données bibliographiques nouvelles produites sur le béryllium et ses composés afin d'étudier la faisabilité de recommander de nouvelles valeurs limites d'exposition professionnelle en prenant en compte comme effet critique le risque de cancer du poumon.

Fait en six exemplaires,

Le Directeur général



Marc MORTUREUX

³ Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles.

⁴ As Low As Reasonably Achievable.

⁵ Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1).

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

Mission permanente VLEP

**RAPPORT
d'expertise collective**

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

Janvier 2010

Mots clés

VLEP, valeurs limites, fixation, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, béryllium, expertise, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, valeur référence, métaux, cancérogène, béryllose, sensibilisant

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES

Le présent rapport d'expertise collective a été adopté par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 12 janvier 2010

Président

M. François PAQUET

Membres

M. BINET Stéphane ;

Mme BISSON Michèle

Mme DIERS Brigitte ;

Mme DONNADIEU-CLARAZ Marie ;

M. FALCY Michel ;

Mme FALSON Françoise ;

M. FASTIER Antony ;

Mme GRIMBUHLER Sonia

Mr HAGUENOER Jean-Marie

Mme IWATSUBO Yuriko ;

Mme Kerdine-ROEMER Saadia ;

Mme MACE Tatiana

Mme MATRAT Mireille ;

Mme NISSE Catherine

Mme PILLIERE Florence

Mme RAMBOURG Marie-Odile

M. SLOIM Michel

M. SOYEZ Alain

Mme STOKLOV Muriel ;

M. VIAU Claude ;

M. VINCENT Raymond.

PARTICIPATION AFSSET

Coordination scientifique

Mme Mounia El Yamani – secrétaire scientifique du CES

Mme Dominique Brunet – référente scientifique du CES

Contribution scientifique

Mme Marie-Laure Cointot

M. Hugues Modelon

Mme Eléna Nerrière-Catelinois

Mme Amandine Paillat

Secrétariat administratif

Mme Véronique Quesnel

EXPERTISE COLLECTIVE :

SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

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

**Portant sur l'évaluation 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**

Ce document synthétise et présente les travaux du Comité d'Experts Spécialisés.

Présentation de la question posée

L'Afsset 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 actuellement d'une valeur moyenne d'exposition sur 8 heures pour le béryllium et ses composés de 0,002 mg/m³. Elle a été fixée par la circulaire¹ du 12 janvier 1995.

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

Organisation de l'expertise

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté deux rapporteurs parmi les experts de ce CES pour la réalisation des rapports de synthèse sur les effets et sanitaires du béryllium et les méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail. Lors de la réalisation des travaux, le CES a estimé nécessaire de se positionner sur les aspects relatifs à la contamination surfacique afin de mieux protéger la santé des travailleurs. Cette nouvelle thématique a nécessité la mise en place d'un groupe de travail de 3 experts issus du CES et l'audition d'un expert scientifique canadien ayant des connaissances étendues sur ce sujet.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES. Les rapports produits tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES.

¹ Complétant et modifiant la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail.

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 » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Description de la méthode

1- pour l'évaluation des effets sur la santé :

Le rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires du béryllium et composés est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2009. La recherche bibliographique menée directement par le rapporteur, 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.

2- pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail :

Le rapport de synthèse répertorie et classe les méthodes de mesure existantes jusqu'en avril 2009. La liste retenue est issue des principales sources et bases de données indiquant les protocoles de prélèvement et d'analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle. La recherche a été menée directement par le rapporteur nommé parmi les experts du CES.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé lors de sa séance du 17 septembre 2009
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail lors de la séance du 17 septembre 2009.

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 12 janvier 2010.

Conclusions de l'expertise collective

En l'état actuel des données disponibles, aucun seuil d'effet sanitaire n'a pu être mis en évidence au regard de la cancérogénicité avérée du béryllium et de ses composés ; le CES-VLEP considère que la cancérogénicité du béryllium et de ses composés s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil chez l'homme.

Cependant, le CES-VLEP juge les données scientifiques actuellement 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 corrélent un excès de risque unitaire. Le CES-VLEP estime 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 recommande 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. Elle résulte de l'identification d'un LOAEC à $0.20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ à partir d'un ensemble d'études épidémiologiques auquel un facteur de sécurité de 25 a été appliqué afin de tenir compte de la susceptibilité interindividuelle et du fait que cette valeur correspond au plus faible niveau de concentration pour lequel des effets ont pu être observés. 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'existe pas actuellement dans la littérature de données permettant d'établir une VLCT afin de protéger d'éventuels effets toxiques immédiats ou à court terme, le CES ne peut 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 recommande 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.

Dans un contexte où l'exposition par voie d'inhalation est en constante diminution du fait de la réduction des concentrations atmosphériques sur les lieux de travail, le CES VLEP informe que la surveillance des niveaux de contamination des surfaces constitue un outil complémentaire indispensable pour la réduction des expositions. Il indique que plusieurs organismes internationaux ont fixé des niveaux acceptables, retenus comme valeurs-seuils de contamination surfacique au béryllium et ses composés.

A titre d'exemple, le Québec a retenu une valeur de référence de concentration de béryllium qui ne doit pas excéder **0,2 $\mu\text{g}/100 \text{ cm}^2$** sur les surfaces de travail, d'équipements et d'objets afin d'être considérées « exemptes de béryllium ».

Le CES indique qu'il existe des méthodes de mesure validées convenant pour l'évaluation des expositions professionnelles. Ces méthodes permettent de mesurer la valeur limite 8 heures de **0,01 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$** .

Le CES préconise la méthode d'échantillonnage de la fraction inhalable, avec choix de réactifs permettant la mise en solution quantitative de tous les composés du béryllium et analyse par

spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS), seule méthode qui convienne pour mesurer l'exposition professionnelle au Béryllium aux fins de comparaison aux VLEP.

La méthode d'analyse par ICP-MS) est une des plus sensibles pour les composés du béryllium.

Par ailleurs pour compléter le dispositif de prévention du risque de sensibilisation et/ou de beryllose suite à l'exposition au béryllium et ses composés, Le CES VLEP recommande de poursuivre le travail d'expertise par l'étude de la pertinence de la mise en place d'indicateurs biologiques d'exposition associés ou non à une valeur limite biologique .

Enfin le CES tient à rappeler que:

- la VLEP recommandée ne vise pas à protéger des effets cancérogènes du béryllium et de ses composés ;

- le principe ALARA² (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué en présence d'un agent cancérogène sans seuil ;

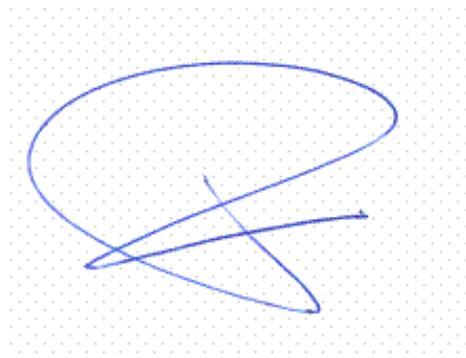
- dans la mesure où les données disponibles ne permettent pas la fixation d'une VLCT, il est préconisé de ne pas dépasser 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min³ afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes périodes d'exposition.

Maisons-Alfort, le 12/01/2010

Au nom des experts du CES

François Paquet ,

le président du CES



² As Low As Reasonably Achievable

³ Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie 1)

SOMMAIRE

Préambule	12
Expertise collective : synthèse et conclusions	Erreur ! Signet non défini.
Abréviations	14
Glossaire	16

Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé

1 Informations générales.....	18
1.1 Identification de la substance.....	18
1.2 Propriétés physico-chimiques.....	19
1.3 Classification et tableau de maladies professionnelles.....	21
1.4 Classification du béryllium selon CLP.....	21
2 VLEP existantes.....	22
2.1 Valeurs européennes	22
2.1.1 Europe	22
2.1.2 France.....	22
2.1.3 Allemagne.....	22
2.1.4 Angleterre	23
2.2 Valeurs américaines	23
2.2.1 OSHA.....	23
2.2.2 ACGIH.....	23
2.2.3 NIOSH.....	24
3 Toxicocinétique	25
3.1 Absorption	25
3.2 Distribution	25
3.3 Métabolisme.....	26
3.4 Élimination	26
3.5 Mécanismes d'action cellulaire.....	26
3.5.1 Immunologique	26
3.5.2 Cytotoxique	27
4 Toxicité générale.....	28

4.1	Chez l'homme	28
4.1.1	Toxicité aiguë	28
4.1.2	Irritation	28
4.1.3	Sensibilisation	28
4.1.4	Toxicité chronique.....	28
4.1.4.1	.Généralités	28
4.1.4.2	Données épidémiologiques (béryllose chronique et/ou sensibilisation)	30
4.1.4.3	Conclusion sur la béryllose chronique et/ou la sensibilisation	32
4.1.5	Effet cancérigène.....	33
4.2	Chez l'animal	35
4.2.1	Toxicité aiguë	35
4.2.2	Irritation	37
4.2.3	Sensibilisation cutanée	37
4.2.4	Toxicité à doses répétées.....	37
4.2.5	Génotoxicité	37
4.2.6	Cancérogénicité	38
4.2.6.1	Par voie orale	38
4.2.6.2	Par inhalation.....	38
4.2.6.3	Conclusion sur la cancérogenèse expérimentale	40
4.2.7	Reprotoxicité	46
4.2.7.1	Toxicité sur la fertilité	46
4.2.7.2	Toxicité sur le développement	46
5	Construction des VLEP	47
5.1	Valeur Moyenne d'Exposition sur 8h	47
5.1.1	Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondante(s))	47
5.1.2	Choix des facteurs de sécurité	47
5.1.3	Valeur de VLEP 8 heures retenue.....	48
5.2	Valeur Limite Court Terme	48
5.3	Mention peau	49
5.4	Conclusions :	49
6	Références bibliographiques	51

Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail

1	Evaluation des méthodes de mesurage (prélèvement/analyse)	57
2	Méthodes 1 : Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-AES	60
3	Méthodes 3 : Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par SAA – AET	62

4	Méthode 4 : Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS)	66
5	Conclusions et recommandations du groupe	67
	Annexe 1 : Suivi des mises à jour du rapport	70
	Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine	71

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) et de la Commission nationale d'hygiène et de sécurité en agriculture (CNSHTA). 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).

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Deux types de valeurs sont recommandées par le CES :

-une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.

Ces deux types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg/m^3 , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg/m^3 uniquement, pour les aérosols liquides et solides.
- soit en f/cm^3 , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois:

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée.
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme de 2006, EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». Le classement est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes entièrement validées : fiabilité, précision, spécificité, sensibilité, conservation des prélèvements...
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans le protocole ou ne sont pas suffisamment explicités).

Les méthodes de catégorie 1 sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence de méthodes de catégorie 1, les méthodes de catégorie 2 sont recommandées pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives.

Abréviations

ACGIH : american conference of governmental industrial hygienists

ADN : acide désoxyribonucléique

AFNOR : association française de normalisation

BMD : benchmark dose

BMDL : limite inférieure de l'intervalle de confiance généralement à 95% de la BMD

BMR : benchmark response : il s'agit du niveau de réponse associé à la benchmark dose

CES : comité d'experts spécialisés

CPG : chromatographie en phase gazeuse

CSLEP : comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

CE : commission européenne

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CV : coefficient de variation

DECOS : dutch expert committee on occupational safety

DFG : deutsche forschung gemeinschaft (Allemagne)

DMF : diméthylformamide

EINECS : european inventory of existing commercial substances (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes)

ELINCS : european list of notified substances (liste européenne des substances notifiées)

EQRS : évaluation quantitative des risques sanitaires

ERU : excès de risque unitaire

GC/FID : chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme

GESTIS : gefahrstoffinformationssystem (système d'information sur les substances dangereuses)

HSE : health and safety executive (Grande-Bretagne)

IC: Intervalle de confiance

IDLH : immediately dangerous to life or health (valeurs définies par le NIOSH)

INRS : institut national de recherche et de sécurité (France)

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

INSHT : instituto nacional de seguridad e higiene en el trabajo (Espagne)

LOAEL : lowest observed adverse effect level; dose minimale entraînant un effet néfaste observé

LOD : limit of detection (limite de détection)

LOQ : limit of quantification (limite de quantification)

MAK : maximale arbeitsplatz-konzentration (concentration maximale des lieux de travail)

MDHS : methods for the determination of hazardous substances (méthodes définies par le HSE)

NIOSH : National institut for occupational safety and health (USA)

NOAEL : No observed adverse effect; dose maximale sans effet néfaste observé

NOEC : No observed effect concentration, concentration sans effet observé

NR : non renseigné

OMS : organisation mondiale de la santé (ou WHO en anglais)

OSHA : occupational safety and health administration (USA)

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic

PEL : permissible exposure limits (valeurs définies par l'OSHA)

PM : poids moléculaire

ppm : parties par millions

RCC : research and consulting company

RCFC : refractory ceramic fibres coalition

REL : Recommended exposure limits (valeurs définies par le NIOSH)

RR : Risque relatif

SCOEL : scientific committee for occupational exposure limits (ou CSLEP en français)

STEL : short term exposure limit (limite d'exposition court terme)

TSH: Thyroid Stimulating Hormone (hormone thyroïdienne)

TWA : time weighted average (moyenne pondérée dans le temps)

US-EPA : united-states environmental protection agency

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

VTR : valeur toxicologique de référence

Glossaire

BMD (benchmark dose) : dose correspondant à un niveau de réponse fixé à priori (généralement 1, 5 ou 10%), calculée à partir de la relation dose-réponse chez l'animal ou l'homme.

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

LOAEL : il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

Valeur limite 8 heures ou VME 8 heures : il s'agit de la valeur pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures.

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.

VLE : il s'agit d'une valeur qui ne devrait jamais être dépassée et qui est mesurée sur une durée maximale de 15 minutes : le prélèvement est limité à la durée du pic d'exposition (quand cela est techniquement possible) sans dépasser 15 minutes.

Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé

1 Informations générales

Ce document concerne l'ensemble des composés du béryllium, indépendamment de leur solubilité. Le tableau 1 donne quelques exemples de la grande diversité sous laquelle peut être retrouvée le béryllium. Dans l'industrie le béryllium est essentiellement utilisé sous 3 formes: métal, oxyde et surtout alliages. La forme chimique des éléments et leur solubilité peuvent influencer sur leur toxicité

Ainsi dans ce document, le béryllium sera traité comme une seule entité (si la forme chimique n'est pas précisée), les études disponibles n'étant pas suffisantes pour distinguer chaque composé.

1.1 Identification de la substance

Numéro CAS	7440-41-7
Nom	Béryllium
Synonymes	Glucinium
N° EINECS	231-150-7
Formule brute	Be
Numéro CAS	1304-56-9
Nom	Oxyde de béryllium
Synonymes	
N° EINECS	215-133-1
Formule brute	BeO
Numéro CAS	7787-47-5
Nom	Chlorure de béryllium
Synonymes	
N° EINECS	
Formule brute	BeCl ₂
Numéro CAS	7787-49-7
Nom	Fluorure de béryllium
Synonymes	
N° EINECS	
Formule brute	BeF ₂
Numéro CAS	13327-32-7

Nom	Hydroxyde de béryllium
Synonymes	
N° EINECS	
Formule brute	Be(OH) ₂
Numéro CAS	13597-99-4
Nom	Nitrate de béryllium
Synonymes	
N° EINECS	
Formule brute	Be(NO ₃) ₂
Numéro CAS	7787-56-6
Nom	Sulfate tétrahydraté de béryllium
Synonymes	
N° EINECS	
Formule brute	Be SO ₄ , 4H ₂ O

1.2 Propriétés physico-chimiques

Béryllium élémentaire	
Masse molaire	9,012 g
Point de fusion	1278 °C
Point d'ébullition	> 2500 °C
Densité (D ²⁰ ₄)	1,9
Densité de vapeur (air = 1)	10 mm Hg à 1860 °C
Solubilité	Insoluble dans l'eau et les solvants organiques, soluble dans les solutions acides et basiques

Données physico-chimiques concernant quelques composés du béryllium						
NOM	ÉTAT	MASSE MOLAIRE	T. FUSION	T. EBULLITION	D20/4	SOLUBILITE
Oxyde BeO	Poudre amorphe ou cristaux blancs	25,01	2530 2547	3780 3900	3,016	Insoluble dans l'eau et les solvants organiques.
Chlorure Be Cl ₂	Cristaux blancs à jaunâtres	79 92	399,2 405	482,3	1,90	Très soluble dans l'eau: 151 g/l à 20°. Soluble dans l'alcool, l'éther, le disulfure de carbone, la pyridine. Insoluble dans l'acétone, le toluène.
Fluorure BeF ₂	Masse vitreuse hygroscopique incolore ou solide	47,01	545-555	1160 1175	1,99	Très soluble dans l'eau. Soluble dans l'acide sulfurique. Peu soluble dans l'éthanol.
Hydroxyde Be (OH) ₂	Poudre amorphe ou cristaux blancs	43,03	Se décompose à 138 °C		1,92	Légèrement soluble dans l'eau : 3,44 mg/l. Soluble dans les solutions concentrées chaudes d'acides ou de soude.
Nitrate Be(NO ₃) ₂	Solide blanc	133	60	Se décompose à 142 °C	1,56	Très soluble dans l'eau.
Sulfate, tétrahydrate Be SO ₄ , 4H ₂ O	Cristaux incolores	177,13	Se décompose à 540 °C		1,713 à 10,5	Très soluble dans l'eau 391 g/l à 20°.

1.3 Classification et tableau de maladies professionnelles

<p><i>Classification européenne</i> (19ème APT de la directive 67/548/CEE)</p>	<p style="text-align: center;">BÉRYLLIUM</p> <p>R 49 - Peut causer le cancer par inhalation. R 25 - Également toxique en cas d'ingestion. R 26- Également très toxique par inhalation. R 36/37/38 - Irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau. R 43 - Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau. R 48/23 -Toxique: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation. S 53 - Éviter l'exposition, se procurer des instructions spéciales avant l'utilisation. S 45 - En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (si possible lui montrer l'étiquette).</p> <p>231-150-7 Étiquetage CE</p>
<p><i>Classification CIRC</i></p>	<p>1 (Iarc vol 58 – 1993)</p>
<p><i>Tableau de maladie professionnelle</i></p>	<p>Régime général n° 33 –Régime agricole NC</p>

1.4 Classification du béryllium selon CLP

Cancérogène. 1B, H350i (Peut provoquer le cancer par inhalation.)

Toxicité aiguë. 2 , H330 (Mortel par inhalation)

Toxicité aiguë. 3 , H301 (Toxique en cas d'ingestion)

STOT RE 1 (toxicité par exposition répétée), H372 (Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée)

Irritation oculaire. 2, H319 (Provoque une sévère irritation des yeux.)

STOT SE 3, H335 (Peut irriter les voies respiratoires.)

Skin Irrit. 2, H315 (Provoque une irritation cutanée)

Skin Sens. 1, H317 (Peut provoquer une allergie cutanée)

2 VLEP existantes

Les valeurs ci dessous proviennent de la Base de données gestis (http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/limit_values/index.html) (consultée le 09/10/08) et du cédirom de l'ACGIH 2007.

Les valeurs sont exprimées en mg:m3 d'élément béryllium

2.1 Valeurs européennes

2.1.1 Europe

TWA – 8h	mg/m ³	
	ppm	
STEL	mg/m ³	
	ppm	
Mention peau		

2.1.2 France

Indicative		
VME – 8h	mg/m ³	0,002
	ppm	
VLCT – 15 min	mg/m ³	
	ppm	
Mention peau		

2.1.3 Allemagne

Valeurs MAK (DFG)	TWA- 8h	mg/m ³	
		ppm	
	STEL - 15min	mg/m ³	
		ppm	
Valeurs réglementair es (AGS)	TWA- 8h	mg/m ³	
		ppm	
	STEL - 15min	mg/m ³	
		ppm	
Mention peau			

2.1.4 Angleterre

TWA – 8h	mg/m ³	0,002
	ppm	
STE L	mg/m ³	
	ppm	
Mention peau		

2.2 Valeurs américaines

2.2.1 OSHA

PEL TWA	mg/m ³	0,002
	ppm	
PEL STE L ceiling	mg/m ³	0,005
	ppm	
Mention peau		

2.2.2 ACGIH

		ACGIH
TLVs and BEIs ACGIH 2007		
TLV-TWA	mg/m ³	0,002
	ppm	
TLV-STEL	mg/m ³	0,01
	ppm	
TLV-C	mg/m ³	
	ppm	
Mention peau		
		ACGIH
TLVs and BEIs ACGIH 2008		
TLV-TWA	mg/m ³	0,00005
	ppm	
TLV-STEL	mg/m ³	0,0002

	ppm	
TLV-C	mg/m ³	
	ppm	
Mention peau		Sensibilisant

2.2.3 NIOSH

REL - TWA	mg/m ³	
	ppm	
REL -ST	mg/m ³	0,005
	ppm	
Mention peau		

3 Toxicocinétique

Ilo-Who, 1990 – Cicads, 2001 – Oehha, 2003 – Atdsr, 2002 – Iarc, 1993 – Anonymous, 1992 –Epa, 2008

Les composés du béryllium sont essentiellement absorbés par inhalation, distribués surtout au niveau du squelette et des muscles et éliminés sans transformation dans l'urine. Les composés non absorbés restent au niveau des poumons et des ganglions lymphatiques pulmonaires puis sont éliminés dans les fèces.

3.1 Absorption

L'absorption du béryllium et de ses composés se fait principalement par la voie respiratoire, suite à l'inhalation de fumées ou de poussières; le taux d'absorption n'a cependant pas été quantifié chez l'homme. Les études réalisées chez l'animal montrent que l'absorption pulmonaire dépend de la taille des particules, de leur forme et de leur solubilité:

* une fraction des composés insolubles est éliminée rapidement par l'activité mucociliaire ou la phagocytose des particules, le reste est retenu longtemps dans les poumons avant d'être progressivement libéré dans le sang;

* pour les composés solubles non ionisés, l'absorption pulmonaire se fait rapidement, en 1 à 4 jours, par dissolution dans les fluides; une proportion variable passe dans le sang. Les composés solubles ionisés précipitent dans le tissu pulmonaire et se comportent comme des particules insolubles.

Dans tous les cas, l'absorption pulmonaire varie avec l'espèce (plus rapide chez le hamster que chez le rat) et le sexe (plus rapide chez le mâle que chez la femelle).

Le béryllium et ses composés ne sont que très faiblement absorbés par la voie digestive. La quantité absorbée (< 1%) dépend de la dose et de la solubilité; elle est limitée par la formation de phosphate colloïdal insoluble dans l'environnement alcalin de l'intestin. Une absorption gastro-intestinale peut se produire après une exposition par inhalation du fait de la clairance mucociliaire et de la déglutition. L'absorption du chlorure de béryllium est de 0,6% par voie orale. [Iarc, 1993]

L'absorption par voie cutanée est également faible en raison de la fixation du béryllium à certains constituants de l'épiderme (protéines et acides nucléiques) pour former des complexes peu diffusibles.

3.2 Distribution

Dans l'organisme, le béryllium est transporté soit sous forme de phosphate colloïdal, adsorbé sur des protéines plasmatiques (pré-albumine ou immunoglobulines chez l'homme), soit fixé sur la membrane des lymphocytes.

Après inhalation pendant 3 heures, les composés les plus solubles (chlorure de béryllium, par exemple) sont retrouvés, chez le rat, en majorité dans les poumons et les ganglions trachéo-bronchiques (60%); le reste de la dose absorbée est réparti entre le squelette (13,5%), les muscles (9,5%), le sang (5%), le foie (0,9%), les reins (1,5%), la rate (0,1%), le cœur (0,4%) et le cerveau (1,4%); après 17 jours, il en reste 6,8% dans le squelette et moins de

0,0005% dans les organes. Les composés moins solubles restent au niveau des poumons et des ganglions pulmonaires.

Par voie orale chez l'animal, la faible proportion de béryllium absorbée est transportée par le sang essentiellement vers le tractus gastro-intestinal, le foie, les reins, les poumons et les os. On retrouve dans le tractus gastro-intestinal du béryllium excrété par les enterocytes mais aussi provenant de la bile, la plus grande partie étant le béryllium non absorbé par cette voie.

Un passage transplacentaire a été montré chez le rat et la souris après injection intraveineuse de chlorure de béryllium; en revanche. Le passage dans le lait maternel est extrêmement faible chez la vache qui excrète 1% d'une dose unique orale par cette voie. [Iarc, 1993]

3.3 Métabolisme

Le béryllium et ses composés ne sont pas métabolisés; les sels solubles peuvent être transformés en composés moins solubles dans les poumons.

3.4 Élimination

L'élimination des composés du béryllium déposés dans les poumons se fait en deux phases:

* la première (env. 30% de la charge corporelle chez le rat) a une demi-vie de 2,5 jours; elle passe par la clairance mucociliaire et une déglutition du béryllium menant à une élimination essentiellement fécale;

* la seconde, beaucoup plus longue, correspond à la libération et/ou à la dissolution progressive du béryllium stocké dans les poumons et le squelette; l'excrétion urinaire y est plus importante. La mobilisation et l'excrétion du béryllium peuvent se poursuivre pendant plusieurs années et persister longtemps après l'exposition. Il en découle des demi-vies biologiques extrêmement longues: chez l'homme, elles sont de 450 jours dans le squelette, 270 jours dans le foie et plusieurs années dans les poumons. Après exposition sur le lieu de travail, l'excrétion urinaire est signe d'une exposition mais n'est pas en corrélation avec la sévérité de la béryllose chronique; elle reflète le béryllium libéré et non la charge corporelle totale.

Les études par voie orale utilisant du chlorure de béryllium radiomarqué chez le rat, la souris, le chien et le singe montrent qu'une grande majorité de la dose ingérée est éliminée dans les fèces; moins de 1% des molécules radiomarquées administrées est retrouvé dans les urines.

Après passage cutané, plus de 90% du composé soluble (nitrate de béryllium) absorbés sont éliminés dans les urines.

3.5 Mécanismes d'action cellulaire

Les mécanismes cellulaires à l'origine de ces pathologies sont de mieux en mieux compris, ils semblent de deux natures complémentaires :

3.5.1 Immunologique

De nombreuses données laissent supposer que le béryllium se lie à une protéine, jouant un rôle d'haptène. Ces complexes protéine-béryllium sont mis en évidence par une forte

positivité du test de transformation lymphoblastique et, à un degré moindre, de celui détectant l'inhibition de la migration des macrophages.

La pathologie chronique semble donc reposer sur un mécanisme d'hypersensibilité à médiation cellulaire de type IV. Ceci a été confirmé notamment par Sakaguchi [Sakaguchi, 1987] par transfert, à des souris saines, de lymphocytes de souris préalablement sensibilisées au BeCl_2 . Le béryllium peut par ailleurs stimuler la prolifération lymphocytaire. On pense que le béryllium est présenté aux lymphocytes T CD4^+ par des cellules du système majeur d'histocompatibilité de classe II. Il semble que les patients souffrant de béryllose chronique "utilisent" de façon préférentielle des cellules T qui expriment, au niveau du poumon une sous unité β particulière ($\text{V}\beta 3$). Les personnes atteintes de béryllose sont porteuses de façon plus fréquente que les témoins d'un marqueur génétique, HLA-DP β 1 Glu69. Cet allèle serait présent chez 85 à 95 % des sujets malades et seulement 30 à 45 % des témoins [Kelleher, 2000 – Rangheard, 2000].

3.5.2 Cytotoxique

Par ailleurs, de nombreuses études épidémiologiques et expérimentales sont en faveur d'un effet cytotoxique direct associé ; ainsi l'augmentation des enzymes lysosomiaux observée in vitro serait liée à la toxicité directe exercée par le béryllium sur le macrophage. De même, après captage par les lysosomes, le béryllium se retrouve ensuite concentré au niveau du noyau, où il forme des liaisons avec les acides nucléiques (protéines nucléaires et chromatine). Cet effet cytotoxique se manifeste également par l'inhibition de plusieurs enzymes tels l'ATPase, les DNA et RNA polymérases, les hyaluronidases, les phosphatases alcalines et d'autres phosphatases. Certaines formes de cytochrome P450 ont été inhibées chez le rat par le chlorure de béryllium [Teixeira, 1990]. Plus récemment Tinkle [Tinkle, 1996] a démontré que le béryllium induit la production de facteur de nécrose tumorale ($\text{TNF}\alpha$) ainsi que de diverses molécules pro-inflammatoires. Les lymphocytes de patients atteints de béryllose, obtenus par lavage broncho-alvéolaire, produisent en présence de dérivés du béryllium de plus fortes quantités de $\text{TNF}\alpha$, d'interleukines 2 et 6 ainsi que d'interféron γ .

Il apparaît donc qu'une partie des mécanismes responsables de la béryllose sont sous le contrôle de certains gènes.

4 Toxicité générale

4.1 Chez l'homme

4.1.1 Toxicité aiguë

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. On observe les manifestations suivantes:

* irritations rhino-pharyngées, parfois trachéo-bronchiques, avec rhinite, larmoiement, toux sèche avec sensation de brûlure, qui peuvent régresser rapidement après cessation de l'exposition;

* broncho-pneumopathie aiguë, avec dyspnée importante, toux, douleurs rétro-sternales et atteinte de l'état général (fièvre modérée, asthénie); image radiologique de fibrose diffuse des deux poumons avec aspect micro-nodulaire prédominant aux bases; l'évolution est généralement favorable en trois à quatre mois mais des complications sont possibles (oedème aigu ou fibrose pulmonaires); des cas mortels ont été signalés.

La forme grave peut apparaître pour des expositions à 0,1-0,5 mg Be/m³ dans le cas de sels solubles (fluorure ou sulfate), à 1-3 mg Be/m³ dans le cas d'oxyde très réactif (calciné à basse température), à 30 mg Be/m³ dans le cas d'oxyde peu réactif.

4.1.2 Irritation

L'exposition à un brouillard de composé soluble, particulièrement de fluorure, peut entraîner des troubles oculaires (oedème des paupières, conjonctivite douloureuse avec photophobie).

4.1.3 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. Ces lésions sont rares si les mesures de prévention sont respectées. Des dermatoses allergiques peuvent apparaître quelques semaines après seulement quelques semaines d'exposition.

4.1.4 Toxicité chronique

4.1.4.1 Généralités

[Kriebel, 1988 (1) – Mroz, 2001 – Falcy, 2003 - Rosenberg, 2005]:

Si les normes actuelles [VME. (valeur moyenne d'exposition), 2 µg/m³ pour 40 heures de travail] ont fait considérablement régresser la survenue des pathologies aiguës, elles s'avèrent d'un intérêt plus limité pour la prévention de la pathologie chronique, cette affection systémique est décrite sous le nom de béryllose chronique.

En effet depuis la réduction de la valeur limite associée à la mise en place de protections collectives et au port de protections individuelles, l'incidence des pathologies chroniques a baissé mais elle ne s'avère pas nulle [Cotes, 1983 – Cullen, 1987 – Kriebel, 1988 (2) – Rom, 1983]. Plusieurs études longitudinales [Cotes, 1983 – Cullen, 1987 – Rom, 1983] réalisées dans les années 80 notent que 10% des prélèvements atmosphériques effectués en

entreprises dépassent $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Une étude plus récente montre que malgré le respect des normes atmosphériques le pourcentage de sujets présentant un test positif de sensibilisation positif au Be a tendance à augmenter [Henneberger, 2001]. Selon les estimations 2 à 8 % des sujets exposés développent une sensibilisation au béryllium qui peut conduire à une affection chronique. Lors d'études transversales, la prévalence des symptômes respiratoires et des perturbations des épreuves fonctionnelles respiratoires reste quant à elle plus faible [Cotes, 1983 – Cullen, 1987]. De même, peu d'anomalies radiologiques sont observées, sauf lorsque des expositions anciennes à de fortes concentrations sont suspectées [Kriebel, 1988 (2)]. Le tabac n'est pas associé à la survenue de la pathologie. Le temps de latence de l'affection varie de quelques mois à 25 ans.

La béryllose chronique peut être observée avec tous les composés du béryllium, mais l'oxyde de béryllium, moins soluble que les sels, est plus fréquemment en cause. La maladie a été décrite chez l'animal, mais elle varie dans son expression selon l'espèce. Il n'y a pas de modèle unique.

Il s'agit d'une maladie systémique, on retrouve des granulomes diffus prédominant au niveau pulmonaire, l'examen clinique note avec une fréquence variable des signes généraux (asthénie, amaigrissement, fièvre, arthralgies, sueurs), cutanés et pulmonaires (dyspnée, crépitations prédominant aux bases, toux, oppression thoracique, hippocratisme digital, et plus tardivement une hypertension artérielle pulmonaire associée à un cœur pulmonaire chronique et des signes d'insuffisance cardiaque). De nombreuses formes demeurent pauci ou asymptomatiques. Il est exceptionnellement décrit une hépatosplénomégalie et des adénopathies. Différents examens complémentaires sont nécessaires pour confirmer cette affection et faire le bilan fonctionnel de l'atteinte pulmonaire.

Les signes radiologiques précèdent souvent la clinique, révélant des infiltrats parenchymateux diffus réticulo-nodulaires ainsi que des adénopathies hilaires bilatérales modérées.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent être normales, ou révéler un syndrome restrictif, obstructif ou mixte, sans qu'une forme prédomine.

La diffusion de l'oxyde de carbone (DLCO) constitue dans ce cas un examen très sensible et précoce qui objective une augmentation du gradient alvéolo-capillaire.

La fréquence des formes pauci ou asymptomatiques et la similitude de certaines images radiologiques posent le problème d'un diagnostic différentiel avec la sarcoïdose [Newman, 1989]. Celui ci repose sur l'existence d'un faisceau d'arguments [Kriebel, 1988 (1) – Rangheard, 2000 – Rosenberg, 1993]. Il faut avant tout confirmer l'exposition au béryllium. Ceci n'est pas toujours évident dans le cas d'emploi d'alliages contenant de très faibles proportions de ce métal (présence parfois ignorée). Dans certains cas difficiles, il faudra s'aider de la recherche de béryllium dans les tissus de l'organisme (ganglions, poumons).

Plusieurs des éléments suivants doivent être réunis pour que l'on puisse affirmer le diagnostic positif de l'affection :

- constatation de signes fonctionnels respiratoires et de manifestations générales éventuellement associées,
- radiographies pulmonaires afin de mettre en évidence notamment un syndrome interstitiel bilatéral,
- EFR qui montreront les signes mentionnés ci dessus,
- biopsie pulmonaire chirurgicale ou biopsie transbronchique par endoscopie, cet examen objective une fibrose, un épaississement des septa inter-alvéolaires, un infiltrat composé de cellules mononucléées riche en lymphocytes, des granulomes non caséux riches en cellules géantes et épithélioïdes.

Dans les cas difficiles il faudra recourir à certains examens immunologiques. Le test épicutané a été abandonné car il peut exacerber la symptomatologie et il ne reflète qu'une sensibilisation cutanée et non une pathologie pulmonaire. Actuellement on pratique le TTL-Be (Test de transformation lymphoblastique au béryllium). En effet, le TTL-Be demeure toujours négatif en cas de sarcoïdose, mais son taux de positivité peut atteindre 10% dans une population exposée et là aussi paraît plus le reflet d'une exposition que d'une sensibilisation; Rom [Rom, 1983], en montrant dans une enquête longitudinale la réversibilité de l'examen en cas de baisse des concentrations atmosphériques va dans ce sens, par contre Newman [Newman, 1989] observe une plus grande positivité du test chez les patients sensibilisés par rapport aux patients exposés non sensibilisés et Kreiss [Kreiss, 1989] considère que le TTL-Be permet de détecter les formes pauci ou asymptomatiques. Ce test peut être réalisé à partir d'un échantillon obtenu par lavage broncho-alvéolaire (LBA). Le LBA montre une augmentation du rapport lymphocytes T helper/T suppresseur dans un lavage riche en cellules et surtout en lymphocytes. Cependant, les résultats du TTL-Be ne sont pas corrélés avec les résultats des E.F.R. ou de la radiographie thoracique [Rom, 1983]. Le TTL-Be peut également être réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, il comporte 7 à 25 % de faux négatifs ; du fait de son caractère peu invasif ce dernier examen est cependant d'un apport essentiel dans le dépistage de la béryllose. Même si les sujets sensibilisés ne développent pas tous une béryllose chronique la fréquence de survenue de cette maladie chez les porteurs d'un test positif est suffisamment élevée pour que les sujets ayant un TTL-Be positif soient considérés comme à risque.

En cas de retrait de l'exposition, la symptomatologie peut s'améliorer ou s'aggraver [Cotes, 1983].

4.1.4.2 Données épidémiologiques (béryllose chronique et/ou sensibilisation)

Plusieurs études épidémiologiques fournissent des données sur la relation entre le degré d'exposition au béryllium et l'apparition d'une sensibilisation au béryllium ou d'une béryllose chronique. Ces études seront développées ci-dessous et peuvent servir à la détermination de la VLEP 8 heures :

- L'étude la plus intéressante est celle de Kreiss et coll. [Kreiss, 1996] qui conduisent une étude transversale sur 136 des 139 employés d'une usine qui produit des céramiques au béryllium à partir de poudre d'oxyde de béryllium. L'usine ayant débuté sa production en 1980 des mesures d'exposition de bonne qualité sont disponibles depuis le début. Des données proviennent de trois types de prélèvements : ambiance générale, ponctuelles sur la zone respiratoire pour certaines activités ou pompes de prélèvement portables. Elles ont ainsi été regroupées et analysées de façon à aboutir à une évaluation cumulée de l'exposition en reprenant les moyennes pondérées des expositions pour chaque poste de travail de l'entreprise. Les expositions au poste d'usinage n'ont été correctement évaluées qu'à partir de 1985 date à laquelle l'ensemble des activités d'usinage ont été transférées dans cette usine.

La sensibilisation au béryllium est déterminée par un BeLPT (test de prolifération lymphocytaire au béryllium) sanguin réalisé dans deux laboratoires indépendants ; la béryllose chronique par une série d'examens complémentaires (dont radiographie pulmonaire). Sept sujets présentent une sensibilisation au BeLPT, 5 dans les deux laboratoires dans ces cas la positivité du test est associée à une béryllose chronique confirmée. Deux ont un test positif dans un seul laboratoire, les examens complémentaires ne mettent pas en évidence d'anomalie pulmonaire. Au cours d'un suivi de 2 ans les deux sujets ont développé un test positif dans les deux laboratoires ; l'un des salariés présentait alors des symptômes (non spécifiés) et une lymphocytose dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire mais ni granulome ni positivité du BeLPT sur le liquide de lavage broncho-

alvéolaire. Un huitième cas est également ajouté chez un salarié embauché en 1991 qui a présenté une lésion cutanée liée à une blessure avec un alliage de béryllium. Son BeLPT initial était négatif il a eu ensuite un lavage broncho-alvéolaire révélant une lymphocytose mais pas de granulomes pulmonaires.

Ces cas surviennent chez des salariés de l'usinage dont la médiane d'exposition est de $0,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (0,4-6,8). Les sujets sensibilisés avaient une exposition moyenne supérieure à celles des non sensibilisés, les salariés de l'usinage diffèrent des autres salariés de l'entreprise par une exposition médiane supérieure ($0,46$ vs $0,30 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$), le taux de sensibilisation est quant à lui de 14,3% chez les ouvriers d'usinage et 1,2% chez les autres salariés. Parmi les cas de béryllose confirmée les moyennes d'expositions sont comprises entre $0,2$ et $1,1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, chez les deux sujets ayant une sensibilisation sans signe de béryllose les concentrations sont de $0,4$ ou $0,8 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. On peut retenir pour la béryllose chronique une LOAEC de $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, le nombre de cas de sensibilisation seule est trop faible pour dériver une valeur fiable. (Dans une analyse de l'article, les rédacteurs du CICAD [Cicad, 2001] calculent à partir des données fournies une LOAEC pour la béryllose chronique ajustée à l'exposition professionnelle de $0,55 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ et de $0,20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ajustée à la durée de travail (5/7 jours, 8 heures par jour et 10m^3 d'air inhalé sur les 20 quotidiens).)

La même équipe en 1997 s'intéresse à une unité de production mettant en œuvre du béryllium sous forme métallique, en alliage ou comme oxyde [Kreiss, 1997]. 627 BeLPT sanguins ont été réalisés chez les 646 salariés actifs de l'entreprise. En cas de résultat anormal un examen clinique et une bronchoscopie étaient proposés. De façon globale 59 employés (9,4%) avaient des tests anormaux, 47 d'entre eux ont eu une bronchoscopie et 24 cas de béryllose ont été identifiés. En incluant les 5 cas déjà connus dans cette entreprise la prévalence de la béryllose chronique s'élevait à 4,6%. Les employés de la production de céramique et ceux de la production de métal à partir du minerai (employés après 1983) avaient les taux les plus élevés respectivement 9,0% et 6,4% contre 1,3% pour les autres salariés.

Dans cette entreprise les concentrations atmosphériques étaient de $0,1$ à $79,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (médiane – 0,1 à 79,2) à la production de béryllium.

- Cullen [Cullen, 1987] avait déjà rapporté des résultats similaires puisque dans une raffinerie de métaux précieux il retrouve 4 cas de béryllose chez des salariés exposés à des concentrations d'oxyde de béryllium de $0,52 \pm 0,44 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Un cinquième cas étant observé chez un concasseur exposé à la poussière de métal à un niveau de $2,7 \pm 7,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Stange [Stange, 1996] trouve 2,43% de sujets sensibilisés par le BeLPT dans une usine de Rocky Flats ; l'exposition moyenne entre 1984 et 1987 est de $1,04 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (CI 95% = $0,79 - 1,29 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$). (Pour ces deux études le Cicad évalue la LOAEC (ajustée) à $0,19 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ dans le premier cas et $0,37 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ dans le second.)

- Rosenman [Rosenman, 2005], dans une industrie de traitement du béryllium indique une prévalence de bérylloses à 7,6%, la sensibilisation est de 6,9 %, les bérylloses possibles sont de 2,1% et les sensibilisations possibles de 4,0%. Dans cette usine l'exposition selon les tâches variait de $0,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ à $84,0 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ dans les années 60 ; la majorité des valeurs étaient inférieures à $2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ et comprises entre $1,1$ et $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Ces valeurs ont été abaissées dans les années 70 avec les concentrations pour les tâches représentatives comprises entre $0,5$ et $16,7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, les moyennes pondérées s'étageant entre $0,7$ et $3,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Il faut noter que si la plupart des bérylloses chroniques (35/40 cas) ou des sensibilisations (33/37) confirmées surviennent chez des sujets exposés à plus de $2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, une partie affecte des salariés dont l'exposition est comprise entre $0,2$ et $2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$: 4/40 et 2/37. Enfin un seul cas de béryllose et 2 sensibilisations sont observés pour des expositions estimées inférieures à $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Les auteurs soulignent cependant plusieurs limites à leur étude comme le manque de précision de certaines évaluations d'exposition qui se sont parfois basées sur des reconstitutions lorsque les données n'étaient pas disponibles, le

nombre de salariés qui n'ont pas participé à l'étude et le fait que le BeLPT n'a été effectué que dans un seul laboratoire.

- Yoshida [Yoshida, 1997] étudie, chez 83 salariés, la relation entre l'exposition au béryllium et la positivité du BeLPT sanguin dans une entreprise de production d'alliage Cu-Be à partir d'un suivi de 4 ans (1992-1995). Les résultats sont évalués de façon assez sévère puisque les tests n'ont été réalisés que dans un seul laboratoire et que le critère de positivité est le doublement de l'indice de prolifération (au lieu du triplement habituellement utilisé). Les auteurs notent un doublement de l'indice de stimulation chez 11% des exposés entre 0,16 et 0,26 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$, chez 8% de ceux exposés entre 0,01 et 0,02 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$, il est de 6% chez des sujets exposés à des concentrations similaires au groupe précédent mais ayant tendance à diminuer au cours des années, enfin il n'y a pas de sujets ayant un doublement de l'index de stimulation chez les exposés à moins de 0,01 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$.

- McCanlies publie deux articles qui traitent de la susceptibilité des individus au béryllium (béryllose chronique ou sensibilisation) selon certains traits génétiques. Il existe une forte association entre la présence d'un gène HLA-DBP1^{Glu69} et la survenue d'une béryllose (RR=9,3 – IC=5,4 à 16,6) ou d'une sensibilisation (RR=3,3 – IC=1,9 à 5,9) chez les sujets exposés professionnellement au béryllium [McCanlies, 2004]. Par contre, il n'y a pas de relation entre cette pathologie et la présence d'un polymorphisme sur le gène du TNF- α [McCanlies, 2007]

- Il est également intéressant de noter l'article de Cummings qui évalue, par l'étude du taux de positivité du BeLPT, les effets d'un programme de prévention intégré. Malgré des concentrations atmosphériques similaires l'application d'un programme visant à réduire les expositions cutanées (hygiène, vêtements de protection, réduction de l'empoussièrement) permet de réduire le nombre de salariés sensibilisés. Dans cette usine le taux de sensibilisation est de 5,6/1000 personne-année entre 1993 et 1998 et compris entre 0,7 et 2,7/1000 personne-année entre 2000 et 2004 ; le taux est de 2 à 8 fois moins élevé chez les salariés embauchés dans la deuxième période où le programme de prévention a été mis en place [Cummings, 2006]

- Enfin Taiwo (Taiwo, 2008) s'intéresse à une cohorte de salariés d'une fonderie d'aluminium dans laquelle on retrouve une exposition au béryllium (impureté de la bauxite utilisée). L'étude repose sur une surveillance des expositions atmosphériques par prélèvements individuels. Les mesurages ont été réalisés entre 2000 et 2005 ; ils révèlent une exposition comprise entre 0,002 et 13 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$, la moyenne arithmétique est de 0,22 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ (SD : 0,71), la moyenne géométrique de 0,05 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ (SD : 4,67). Un tiers des prélèvements dépasse la valeur d'intervention fixée par cette entreprise (0,1 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$). Les salariés exposés à une concentration de béryllium supérieure à 0,1 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ sont invités à subir des examens complémentaires à la recherche d'une sensibilisation au béryllium ou une béryllose chronique. Cinquante sept pourcent des salariés ont accepté ces examens (736). Parmi les BeLPT réalisés (un seul laboratoire, test dupliqué si résultat positif ou douteux) 2 se révèlent ininterprétables, 4 sont positifs mais non confirmés et 2 positifs confirmés par le second test. Les examens complémentaires confirment que le premier sujet présente une béryllose à un stade infra-clinique, son exposition moyenne est évaluée à 0,04 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$, le second souffre d'une béryllose clinique et son exposition moyenne est calculée à 0,16 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$.

4.1.4.3 Conclusion sur la béryllose chronique et/ou la sensibilisation

Les études épidémiologiques mentionnées sont publiées dans des revues internationales à comité de lecture. De l'ensemble de ces données on peut considérer que la LOAEC est de 0,20 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour la béryllose chronique, la concentration à partir de laquelle des sensibilisations apparaissent est difficile à préciser mais le pourcentage de sujets présentant seulement une sensibilisation est faible pour des expositions de l'ordre de 0,05 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$. La

NOEC de 0,01 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ rapportée, pour la sensibilisation au Be, par Yoshida apparaît très stricte vu les critères de diagnostic et ne peut servir à l'élaboration de la VLEP.

4.1.5 Effet cancérigène

[Iarc, 1993 ; EPA, 2008]

Le béryllium provoque une augmentation des tumeurs pulmonaires chez les salariés de la production et du raffinage de béryllium. Cette augmentation est particulièrement significative chez les travailleurs exposés dans les années 1950, alors que les concentrations atmosphériques étaient élevées. Ward, indique une augmentation significative des tumeurs de la trachée, des bronches et des poumons avec un SMR de 1,26 (95%, IC : 1,12-1,42) [Ward, 1992] Le risque de pneumoconiose dans ces entreprises était également élevé.

Une ré-analyse des données de Ward a été effectuée plus récemment et remet en question les résultats du NIOSH, les auteurs estiment que si des effets significatifs ont été obtenus c'est à cause d'une mauvaise prise en compte de certains facteurs de confusion, après correction ils obtiennent un SMR de 1,04 (95% IC : 0,92-1,17). Il faut noter que certains signataires de cet article travaillent dans l'industrie du béryllium [Lévy, 2007].

L'EPA [EPA, 2008] a complété son évaluation des données épidémiologiques concernant le béryllium. Après une revue de l'ensemble des données disponible sur ce sujet, le chapitre se conclut par le résumé suivant :

Les études épidémiologiques recherchant l'association entre l'exposition au béryllium et le cancer du poumon sont basées soit sur des évaluations portant sur des ouvriers travaillant dans une ou un groupe d'usines de traitement de béryllium soit sur le BCR (Registre des cas de béryllose). L'étude d'USPHS (Bayliss, 1971) est une des premières études qui a identifié un excès de mortalité par cancer de poumon parmi des ouvriers exposés au béryllium. Les études du BCR ont retrouvé un doublement de la mortalité par cancer du poumon parmi les gens exposés au béryllium (Steenland et Ward, 1991 ; Infante et coll., 1980). Un effet statistiquement significatif, en fonction de la durée d'exposition, a également été noté dans des études portant sur une ou plusieurs usines de béryllium (Sanderson et coll., 2001a; Ward et coll., 1992; Mancuso et coll., 1980; Wagoner et coll., 1980). Certaines études antérieures, comme celles de Wagoner et coll. (1980) et Mancuso (1980), ont utilisé le taux de mortalité aux USA jusqu'en 1967. Cette méthodologie peut avoir abouti à une sous-estimation de la mortalité par cancer du poumon attendue. Les évaluations de risque étaient basées principalement sur le calcul des SMRs et la cohorte/population de la plupart des études comportait des ouvriers de l'usine de béryllium de Reading en Pennsylvanie. Avant les études de Sanderson et coll. (2001a, b), la durée d'emploi était un substitut utilisé pour évaluer les expositions cumulées. Cependant, comme précédemment discuté, l'intervalle de durée peut avoir inclus les périodes de forte exposition au béryllium et ne représente pas correctement l'exposition cumulée.

L'étude de Ward et coll. (1992) présente des limites liées à plusieurs biais : prise en compte de morts par cancer du poumon liées au tabagisme, manque de données sur l'évolution des postes de travail (sans lesquelles il ne peut y avoir aucune évaluation quantitative objective de l'exposition), manque de contrôle des expositions potentielles à d'autres agents cancérigènes, y compris co-exposition à des brouillards d'acides sulfurique ou fluorhydrique ou exposition à d'autres agents cancérigènes pendant un emploi hors de l'industrie du béryllium; et enfin il faut noter les relativement faibles augmentations du risques de cancer du poumon (MacMahon, 1994).

Dans la ré-analyse des données de Ward et coll. (1992), Lévy et coll. (2002) a soutenu que l'utilisation des taux de mortalité par cancer spécifiques des localités (ou des villes) comme population témoin serait plus appropriée que ceux de la population générale américaine ou les taux des comtés parce que les villes ont des taux de cancer plus importants. Levy et coll. (2002) a recalculé les SMRs, en prenant en compte le tabagisme. Cela a abouti à une baisse

du SMRs précédemment calculé par Ward et coll. (1992), mais le nombre observé de morts par cancer du poumon d'une des usines de béryllium restait toujours significativement plus élevé. Des études précédentes avaient révélé qu'il y avait une exposition au béryllium autour des usines (Stern et Eisenbud, 1951; Eisenbud et coll., 1949). Cela suggère que l'utilisation des SMRS en provenance des comtés et des municipalités prend en compte des sujets non employés par les usines mais qui ont été exposés au béryllium, ceci pourrait aboutir à une atténuation des réelles associations.

Les deux études de Sanderson et coll. (2001a, b) sont les plus complètes jusqu'à présent pour évaluer l'association entre l'exposition professionnelle au béryllium et le cancer du poumon. Sanderson et coll. (2001b) a compilé une matrice emploi-exposition détaillée, qui a non seulement facilité l'évaluation du niveau d'exposition, mais aussi précisé le type de béryllium et d'autres composés auxquels les ouvriers peuvent avoir été exposés. En utilisant ces informations, Sanderson et coll. (2001b) montrent que les expositions au béryllium dans les années 1940 et les années 1950 étaient jusqu'à à 500 fois plus élevées que dans les années 1970 (c'est-à-dire, 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ contre 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). En utilisant une analyse d'auto-corrélation avec décalage, Sanderson et coll. (2001a) a montré que les cas avaient été exposés à un niveau de béryllium deux fois plus élevé que les témoins. Afin de prendre en compte le problème du tabagisme, Sanderson et coll. (2001a) a conduit une analyse séparée d'ouvriers non professionnels comme substitut au statut tabagique et a constaté que les deux groupes (des professionnels que des non professionnels) avaient des risques du cancer du poumon élevés. Les auteurs ont ainsi répondu aux critiques précédentes qui reprochaient la mauvaise prise en compte du tabagisme – pour être un facteur de confusion le tabagisme aurait dû être en relation à la fois avec le cancer du poumon et l'exposition.

Les études de cohorte décrites dans cette section ont systématiquement trouvé un risque élevé de cancer du poumon lié à l'exposition au béryllium et ses composés dans les usines de béryllium aux Etats-Unis. Cette cohérence pourrait être attribuée en partie à l'analyse répétée de la même cohorte dans le temps. Les études ont progressé depuis les simples observations brutes d'excès de cancers chez les ouvriers de cette industrie jusqu'aux approches plus sophistiquées basées sur l'évaluation objective de l'exposition et l'utilisation de témoins pour effectuer les comparaisons. Les niveaux de béryllium dans les usines aux Etats-Unis excédaient souvent 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et pouvaient atteindre des niveaux aussi élevés que 4700 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ avant que les usines ne se soient mises en conformité avec le niveau d'exposition tolérable de béryllium recommandé par l'OSHA (PEL) de 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (U.S. DOE, 1999). La prise en compte de ce décalage pour prendre en compte la latence entre le cancer du poumon et l'exposition potentielle à de fortes concentrations de béryllium révèle des risques relatifs statistiquement significatifs de 2 à 4, ceci indique que l'exposition au béryllium est associée à plus qu'un doublement de risque de cancer du poumon. Du fait de la très forte baisse du niveau d'exposition au béryllium dans les années 1940 à 1970 et parce que la durée d'emploi peut avoir été réduite en raison du début de maladie respiratoire aiguë ou chronique, la latence comme un indicateur de forte exposition au béryllium a plus de pertinence que la durée dans l'évaluation de pouvoir cancérigène potentiel de béryllium."

L'US EPA malgré les limitations des différentes études épidémiologiques disponibles va effectuer un calcul de risque unitaire pour les effets cancérigènes du béryllium. Ce calcul est fondé sur l'étude de Wagoner [Wagoner, 1980] basée sur le suivi d'une cohorte de 3055 salariés masculins blancs employés entre 1942 et 1967 dans une entreprise d'extraction, traitement et usinage de béryllium à Reading. Les SMR sont calculés à partir des données statistiques de morbidité des Etats Unis dans la même période. De façon globale le SMR est augmenté pour la mortalité par cancer du poumon (SMR=1,37 ; CI 95%= 1,01 – 1,81). Bien qu'il n'y ait pas de données chiffrées d'exposition la stratification de la cohorte en fonction de la durée d'exposition montre une augmentation significative de la mortalité par cancer pulmonaire seulement chez les salariés exposés 25 ans et plus (SMR=1,85 ; CI 95%= 1,16 – 2,81). Pour l'évaluation quantitative du risque l'EPA utilise des données d'exposition du NIOSH dont certaines ne sont pas spécifiques à cette usine. Dans leur évaluation de 2008 l'EPA a naturellement étudié des références bibliographiques plus récentes mais conclut

qu'elles n'apportent pas d'éléments décisifs pour une évaluation quantitative du risque. Il note également que le NIOSH est en train d'actualiser et compléter l'étude de Wagoner et que les résultats pourraient fournir des éléments intéressants.

Même si l'EPA a effectué à partir de ces données une évaluation du risque unitaire du cancer du poumon et bien que tous les éléments aillent dans le sens d'un effet cancérigène du béryllium chez l'homme, aucune de ces études ne précise un niveau d'exposition qui permettrait de dériver une VLEP.

4.2 Chez l'animal

4.2.1 Toxicité aiguë

Les données de toxicité aiguë proviennent de façon générale de documents anciens et difficiles à contrôler, certains résultats apparaissent contradictoires. La plus grande toxicité des composés fluorés serait due à la présence de l'ion fluor; les différences entre les autres composés seraient dues à des différences de solubilité et de taille des particules.

La cible principale, après une exposition de l'animal par inhalation, est le système respiratoire (développement d'une pneumonie chimique aiguë sévère avec inflammation et épaississement de la paroi alvéolaire, fibrose et hyperplasie épithéliale); un effet compensatoire cardio-vasculaire a été montré chez le chien et le singe (augmentation de la taille du cœur, baisse de la tension artérielle). La pneumonie est accompagnée d'une perte de poids et de modifications immunologiques (augmentation des lymphocytes dans le liquide broncho-alvéolaire, hyperplasie lymphoïde modérée des ganglions trachéobronchiques par activation des cellules B et T), typiques d'une hypersensibilité retardée. À des concentrations létales, des modifications prolifératives du foie, des reins et de la rate sont observées.

L'administration par le nez seul pendant 1 heure de 4,05 mg/m³ de sulfate de béryllium (Diamètre aérodynamique médian de 1,0 μm) provoque chez le rat une pneumopathie progressive ainsi que des plaques pleurales. [Sendelbach, 1989]

Les effets pulmonaires provoqués par l'oxyde de béryllium chez le chien sont plus importants si le composé a été préparé par une calcination à forte température (1000 °C au lieu de 500 °C). [Cicads, 2001]

Par voie orale à forte concentration, les composés du béryllium induisent uniquement une irritation gastro-intestinale.

Résumé des études de toxicité aiguë par inhalation

Concentration létale CL50 (mg/m ³)	Effets toxiques et conditions d'expérimentation	Référence
Béryllium élément	Pas de donnée	
Oxyde de béryllium		
Rats		
Sulfate de béryllium		
Rats		
47 mg/m ³	Pas de donnée sur les effets	Rtecs
0,15 mg de Be/m ³ (4h)	Pas de donnée sur les effets	Cicads

Phosphate de béryllium		
Cobaye		
4,02 mg/m ³	Pas de donnée sur les effets	Cicads

Résumé des DL50 par voie orale

DL50 (mg/kg)	Effets toxiques	Référence
Béryllium élément	Pas de donnée	
Oxyde de béryllium		
Rats		
2062 mg/kg	Pas de donnée sur les effets	Rtecs
Chlorure de béryllium		
Rats		
86 mg/kg	Pas de donnée sur les effets	Rtecs
200 mg/kg	Pas de donnée sur les effets	FT
Souris		
92 mg/kg	Pas de donnée sur les effets	Rtecs
Fluorure de béryllium		
Rats		
98 mg/kg	Pas de donnée sur les effets	Rtecs
18,8 mg/kg	Pas de donnée sur les effets	FT
Souris		
100 mg/kg	Pas de donnée sur les effets	Rtecs
Sulfate de béryllium (1:1)		
Rats		
82 mg/kg	Pas de donnée sur les effets	Rtecs
Souris		
80 mg/kg	Pas de donnée sur les effets	Rtecs
140 mg/kg	Pas de donnée sur les effets	FT

4.2.2 Irritation

Il n'existe pas de données animales fiables pour juger des effets irritants, sur la peau ou sur l'oeil, du béryllium ou de ses dérivés.

4.2.3 Sensibilisation cutanée

L'administration intradermique de composés solubles du béryllium au cobaye engendre une réaction d'hypersensibilité retardée lors du dépôt cutané ultérieur de ces mêmes composés; l'implantation sous-cutanée induit chez le porc l'apparition de granulomes.

Une dermatose allergique peut apparaître quelques semaines après la première exposition. Chez l'animal préalablement sensibilisé au béryllium, l'application de divers alliages contenant de faibles teneurs en béryllium peut provoquer une réaction allergique cutanée [Zissu, 1996].

4.2.4 Toxicité à doses répétées

Les données obtenues lors des essais toxicologiques par voies orale ou respiratoire ne fournissent pas d'éléments pertinents pour la détermination d'une VLEP dans le cas du béryllium (doses trop élevées).

4.2.5 Génotoxicité

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

4.2.5.1.1 *In vitro*

In vitro, les résultats sont variables selon les composés et selon les souches utilisées:

- résultats négatifs en mutation génique reverse sur *Salmonella typhimurium* (diverses souches et systèmes d'activation) avec le sulfate, nitrate, chlorure et oxyde de béryllium; [Cicads, 2001, Gordon, 2003],
- sur *E. Coli* le chlorure de béryllium induit un triplement de mutations géniques directes (sur les gènes *ambre* et *ochre*) [Zakour, 1984];
- Kanematsu obtient un résultat positif pour le sulfate de béryllium avec un essai sur *Bacillus subtilis* (*rec assay*) [Kanematsu, 1980]
- résultats positifs de tests de mutations géniques sur le locus HGPRT de cellules V79 (BeCl_2) ou ovariennes (BeSO_4) de hamster chinois, [Cicads, 2001 ; Gordon, 2003]
- induction d'aberrations chromosomiques ou échanges entre chromatides sœurs sur cellules de mammifères (sulfate, nitrate, chlorure) ou lymphocytes humains. Le sulfate de béryllium n'induit pas de synthèse non programmée de l'ADN. Enfin, on observe des cassures simple brin de l'ADN avec l'oxyde et des transformations cellulaires avec le sulfate et l'oxyde. [Cicads, 2001 ; Gordon, 2003]

4.2.5.1.2 *In vivo*

In vivo, le sulfate de béryllium administré par gavage (1,4 ou 2,5 g/kg) n'induit pas la formation de micronoyau dans la moelle osseuse de la souris, malgré une toxicité hématopoiétique après 24 heures. [Ashby, 1990]. Par contre dans un essai plus récent, Fahmy indique un effet positif lors de recherche d'aberrations chromosomiques sur érythrocytes de souris ou sur des spermatozoïdes. Les souris reçoivent 93,75, 187,50, 375, ou 750 mg BeCl_2 /kg de poids corporel. La substance provoque une augmentation dose-dépendante des aberrations chromosomiques sur les cellules somatiques et germinales (avec et sans lacunes) ainsi qu'une augmentation d'anomalies du sperme. L'importance de ces anomalies est en partie réduite par l'administration d'antioxydants. [Fahmy, 2008]

4.2.6 Cancérogénicité

Le béryllium est cancérogène chez l'animal par inhalation ou instillation intratrachéale mais pas par voie orale.

Le béryllium induit:

* par inhalation chez le rat, des adénocarcinomes (minéral et sulfate de béryllium), des tumeurs épithéliales malignes en fonction de la dose (chlorure et oxyde de béryllium); quelques-unes de ces tumeurs développent des métastases dans les ganglions lymphatiques trachéo-bronchiques et dans la plèvre ainsi que dans les surrénales, les reins, le foie, le pancréas et le cerveau ;

* par administration intratrachéale chez le rat, des adénocarcinomes et des adénomes pulmonaires (béryllium métal, alliage béryllium-aluminium, hydroxyde et oxyde de béryllium);

* par voie intraveineuse chez le lapin, des ostéosarcomes (métal, silicate, oxyde et phosphate de béryllium).

4.2.6.1 Par voie orale

Dans une étude de 1975 l'administration de sulfate de béryllium à 5ppm ne provoque pas d'augmentation statistiquement significative des tumeurs observées chez les rats et les souris traités. Les doses correspondent à 0,63 ou 0,71 mg Be/kg/j chez les rats mâles et femelles et 1,2 mg Be/kg/j chez les souris mâles et femelles. [Cicad, 2001]

Morgareidge et coll. ont administré pendant 172 semaines du sulfate de béryllium tétrahydraté à des chiens beagle (5 mâles et 5 femelles) ; les doses administrées dans la nourriture sont comprises entre 1 et 500 ppm soit 0,023, 0,12, 1,1 et 12,2 mg/Be/kg/j chez les mâles et 0,029, 0,15, 1,3 et 17,4 mg/Be/kg/j chez les femelles. Malgré une toxicité et une mortalité dans le groupe le plus élevée aucune tumeur n'est notée chez les animaux traités. Les mêmes auteurs ne retrouvent pas d'augmentation significative liée à un traitement par du sulfate de béryllium tétrahydraté chez le rat Wistar à des doses de 0, 5, 50 et 500 ppm dans la nourriture pendant 104 semaines (soit 0,36, 3,6 et 37 mg Be/kg/j chez les mâles et 0,42, 4,2 et 43 mg Be/kg/j chez les femelles). [Cicads, 2001]

4.2.6.2 Par inhalation

Plusieurs études anciennes ont montré la survenue de tumeurs pulmonaires (adénome, adénocarcinome, cancers à cellules squameuses) chez des rats exposés à des aérosols de sulfate de béryllium (Schepers et coll., 1959; Vorwald et Reeves, 1959; Reeves et coll., 1967; Reeves et Deitch, 1969). En plus de la réponse proliférative du poumon, des lésions inflammatoires (accumulation d'histiocytes, épaissement des cloisons alvéolaires, augmentation du poids du poumon) étaient aussi fréquemment présentes. Les concentrations d'exposition dans ces études ont varié entre 6 à 54,7 µg béryllium/m³. Les durées d'exposition qui ont produit des tumeurs pouvaient être aussi courtes que 3 mois, mais les tumeurs ne se développaient généralement pas avant 9 mois. La toute première réponse était l'hyperplasie, qui a été observée 1 mois après le début d'exposition. L'âge au début de l'exposition semble être une variable plus importante que la durée d'exposition pour le développement de tumeur. Reeves et Deitch (1969) ont constaté que l'incidence des tumeurs du poumon chez des rats jeunes exposés pendant 3 mois (19/22, 86 %) était la même que chez des rats jeunes exposés pendant 18 mois (13/15, 86 %), mais bien plus élevée que chez des rats plus âgés exposés pendant 3 mois (3-10/20-25, 15-40 %) ; les concentrations et la durée d'exposition quotidienne de cette étude ne sont pas spécifiées. [Cicads, 2001]

L'exposition à 35 µg de béryllium/m³ sous forme de brouillard de sulfate de béryllium pendant 4070 h au cours d'une période de 7 ans produit des tumeurs du poumon chez 8/12 des singes rhésus (d'un âge de 18 mois au début de l'étude) qui ont survécu aux 2 premiers mois de l'étude (quatre animaux sont morts de congestion pulmonaire chimique aiguë pendant cette période) (Vorwald, 1968). [Cicads, 2001]

Dans une étude pour évaluer le pouvoir cancérogène de minerais de béryllium, Wagner et coll. (1969) ont exposé des groupes de 12 singes-écureuil mâles, 60 rats CR-CD mâles, 30 rats mâles Greenacres à flore contrôlée (GA) et 48 hamsters syriens mâles à du minerai de bertrandite ou de béryl à 0 ou 15 mg/m³, 6 h/jour, 5 jours/semaine, pendant 17 mois (rats et hamsters) ou 23 mois (singes). Les atmosphères d'essai générées avec de la bertrandite [(Be₄Si₂O₇(OH)₂; contenant 1,4 % de béryllium) et le béryl (Be₃Al₂Si₆O₁₈; contenant 4,14 % de béryllium) comportaient 210 et 620 µg béryllium/m³, respectivement et les diamètres géométriques moyens des particules étaient 0,27 µm (GSD de 2,4) et 0,64 µm (GSD de 2,5). Les auteurs soulignent la forte teneur en silice des deux minerais (63,9 % en poids). Les animaux exposés ou témoins ont été sacrifiés au 6ème et 12ème mois d'exposition – ou à la fin de l'étude soit au 17ème mois pour les rats et les hamsters et au 23ème mois pour les singes. Cinq rats du groupe témoin et cinq rats exposés ont été sacrifiés pour déterminer le contenu de silice libre du poumon. À la fin de l'exposition (17ème mois), les concentrations de béryllium dans les poumons étaient 18,0 et 83 µg/g de tissu frais chez les rats exposés à la bertrandite ou au béryl, 14,1 et 77,4 µg/g de tissu frais pour les hamsters I et de 33 et 280 µg/g le tissu frais pour les singes (23ème mois). La teneur en silice libre dans les poumons de rat était 30-100 fois plus élevée chez les rats exposés au béryllium que chez les témoins.

Une mortalité accrue a été observée chez les singes (11 %), les rats (13 %) et les hamsters (25 %) exposés à la bertrandite ou au béryl. Les taux de mortalité les plus élevés sont notés chez les animaux exposés à la bertrandite. Une diminution du gain de poids corporel est notée chez les rats à partir de 6 mois d'exposition ; à la fin de l'essai (17ème mois) les poids corporels terminaux étaient 15 % plus faibles que dans les autres groupes de rats. Chez les rats exposés au béryl, de petits foyers de métaplasie squameuse ou de minuscules tumeurs épidermoïdes ont été observés dans les poumons de 5/11 rats tués après 12 mois d'exposition. À la fin de l'étude, les tumeurs du poumon ont été retrouvées chez 18/19 rats (18 avaient des tumeurs à cellules bronchiolo-alvéolaires, 7 des adénomes, 9 des adénocarcinomes et 4 des tumeurs épidermoïdes). Des modifications inflammatoires sont également retrouvées dans les poumons. Chez les rats exposés à la bertrandite-, des lésions granulomateuses composées de grands macrophages, chargés de poussière ont été observés. Par contre les auteurs ne retrouvent aucune tumeur de même chez les rats témoins il n'y a pas de lésions pulmonaires néoplasiques ou granulomateuses. Aucune tumeur n'a été trouvée chez les singes exposés. Les seules modifications histologiques ont consisté en la présence de macrophages chargés de poussière, de lymphocytes et de plasmocytes près des bronchioles respiratoires et de petits vaisseaux sanguins. Chez les hamsters exposés à la bertrandite, on retrouve des lésions granulomateuses. Une prolifération atypique et des lésions considérées, malgré leur taille, comme des tumeurs à cellule bronchiolo-alvéolaires ont été observés chez les hamsters après 12 mois d'exposition au béryl ou à la bertrandite. Après 17 mois d'exposition, ces lésions sont plus étendues et plus adénomateuses chez les hamsters exposés au béryl. Dans cette étude aucune lésion silicotique n'a été observée malgré l'importante teneur en silice libre des minéraux employés. [Wagner, 1969] Il paraît difficile de prendre cette étude en compte, pour l'établissement de la VLEP, du fait de la forte concentration utilisée (dépassant les limites d'épuration physiologiques) et de la forte teneur en silice des minerais.

Les résultats résumés de ces études figurent dans le tableau 1

Dans une étude complémentaire Vorwald [Vorwald, 1968] expose des singes *rhesus* à une concentration atmosphérique de sulfate de béryllium de 35 µg Be.m⁻³, 6 heures par jour 5 jours par semaine pendant une durée mal précisée mais de 4070 heures au maximum. Les expositions devaient parfois être interrompues du fait des manifestations observées chez les

animaux. Parmi les 7 mâles et les 9 femelles exposés, 4 sont morts pendant les deux premiers mois de l'étude. Un cancer pulmonaire est observé chez 8 des 12 survivants. La première tumeur est apparue chez un singe de 8 ans exposé pendant 3241 heures. Comme pour la plupart des données de cet auteur l'article original n'a pu être consulté mais l'étude est rapportée dans un document de l'US EPA.

Une exposition unique de 410 à 980 mg/m³ de béryllium métal en aérosol (durée 8 à 48 min) provoque des tumeurs pulmonaires chez 64% des rats F344/N traités, il s'agit principalement d'adénocarcinomes. Les cellules tumorales ne présentent pas de mutation sur les gènes *K-ras p53* et *c-raf-1*. [Nickell-Brady, 1994]

4.2.6.3 Conclusion sur la cancérogenèse expérimentale

L'ensemble de ces études indique que le béryllium est cancérogène par inhalation sur le poumon à des concentrations faibles avec un effet variable selon l'espèce. Le rat et le singe semblent plus sensibles que le cochon d'inde. Seules les deux publications de Reeves de 1967 [Reeves, 1967] sont accessibles et peuvent être considérées comme Klimisch 2e. Ces études n'ont cependant pas été réalisées pour rechercher une relation dose effet aussi une seule concentration d'exposition a-t-elle été utilisée. Elles fournissent donc seulement une LOAEL de 35 µg.m⁻³ et ne permettent pas de dériver une VLEP par la méthode de la benchmark dose. Une valeur similaire est retrouvée dans l'étude de Vorwald [Vorwald, 1968]

TABLEAU 1. Carcinomes pulmonaires chez l'animal après inhalation de béryllium					
Composé/Espèce	Concentration ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de Be)	Temps d'exposition hebdomadaire (heures)	Durée d'exposition (mois)	Incidence des carcinomes pulmonaires	Référence
Sulfate de Béryllium					
Rat	33-35	33-38	12-14	4/8 (femelles)	Vorwald, 1953
Rat	33-35	33-38	13-18	17/17	Vorwald et al., 1955
Rat	32-35	44	6-9, suivis de 18-mois d'observation	58/136	Schepers et al., 1957
Rat	55	33-38	3-18	55/74	Vorwald, 1962
Rat	180	33-38	12	11/27	Vorwald, 1962
Rat	18	33-38	3-22	72/103	Vorwald, 1962
Rat	18	33-38	8-21	31/63	Vorwald, 1962
Rat	18	33-38	9-24	47/90	Vorwald, 1962

Rat	18	33-38	11-16	9/21	Vorwald, 1962
Rat	1.8-2.0	33-38	8-21	25/50	Vorwald, 1962
Rat	1.8-2.0	33-38	9-24	43/95	Vorwald, 1962
Rat	1.8-2.0	33-38	13-16	3/15	Vorwald, 1962
Rat	21-42	33-38	18	Tous	Vorwald et al., 1966
Rat	2.8	33-38	18	13/21	Vorwald et al., 1966
Rat	34	35	13	43/43 (femelles)	Reeves et al., 1967
Rat	36	35	3	19/22 (deux sexes)	Reeves and Deitch, 1969
Rat	36	35	6	33/33 (deux sexes)	Reeves and Deitch, 1969
Rat	36	35	6	33/33 (deux sexes)	Reeves and Deitch, 1969

TABLEAU 1. (Suite)					
Composé/Espèce	Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ de Be)	Temps d'exposition hebdomadaire (heures)	Durée d'exposition (mois)	Incidence des carcinomes pulmonaires	Référence
Sulfate de Béryllium					
Rat	36	35	9	15/15 (deux sexes)	Reeves and Deitch, 1969
Rat	36	35	12	21/21 (deux sexes)	Reeves and Deitch, 1969
Rat	36	35	18	13/15 (deux sexes)	Reeves and Deitch, 1969
Singe Rhésus	35-200	42	8	0/4 (femelles)	Schepers, 1964
Singe Rhésus	38.8	15	36+	8/11	Schepers, 1964
Cochon d'Inde	35	NR^a	12	0	Schepers, 1961
Cochon d'Inde	36	35	12	2/20	Schepers, 1971
Cochon d'Inde	3.7-30.4	35	18-24	0/58	Reeves et al., 1972

TABLEAU 1. (Suite)					
Phosphate de Béryllium					
Rat	32-35	NR ^a	1-12	35-60/170 ^b	Schepers, 1961
Rat	227	NR ^a	1-12	7/40 ^b	Schepers, 1961
Singe Rhésus	200	42	8	0/4 (femelles)	Schepers, 1961
Singe Rhésus	1100	42	8	0/4 (femelles)	Schepers, 1964
Singe Rhésus	8300	42	8	0/4 (femelles)	Shepers, 1964
Fluorure de Béryllium					
Rat	9	NR ^a	6-15	10-20/200	Schepers, 1961
Singe Rhésus	180	42	8	0/4 (femelles)	Schepers, 1964

TABLEAU 1. (Suite)					
Composé/Espèce	Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ de Be)	Temps d'exposition hebdomadaire (heures)	Durée d'exposition (mois)	Incidence des carcinomes pulmonaires	Référence
ZnBeMnSiO₃					
Rat	700	NR ^a	9	4-20/220 ^b	Schepers, 1961
Lapin	700	NR ^a	24	0	Schepers, 1961
Cochon d'Inde	700	NR ^a	22	0	Schepers, 1961
Béryl					
Rat	620	30	17+	18/19	Wagner et al., 1969
Hamster	620	30	17+	0/48	Wagner et al., 1969
Singe écureuil	620	30	17+	0/12	Wagner et al., 1969

^aNR = Non rapporté

^bNombre de tumeurs/Nombre d'animaux exposés

4.2.7 Reprotoxicité

4.2.7.1 Toxicité sur la fertilité

L'oxyde de béryllium, injecté par voie intratrachéale, ne modifie pas la fertilité du rat. Administré par voie orale, le sulfate de béryllium (nourriture, 0,3 et 2,8 mg Be/kg/j) diminue, chez le mâle, le poids relatif des testicules sans effet histologique; aucun effet n'a été montré chez la femelle.

4.2.7.2 Toxicité sur le développement

L'oxyde, le sulfate et le chlorure de béryllium sont foetotoxiques par instillation intratrachéale ou injection intrapéritonéale (augmentation de la létalité, baisse de poids, anomalies internes et retard de développement neurologique).

Au cours d'une étude réalisée sur 600 rats femelles, Selivanova et coll [Selivanova, 1986] administrent par voie intratrachéale une concentration unique de chlorure de béryllium (0,19 mg/m³) ou une dose unique d'oxyde de béryllium (50 mg/kg). Les administrations ont lieu au 3,5^e, 4^e, 8^e ou 20^e jours de la gestation. Les animaux sont en partie sacrifiés au 21^e jour, un groupe est laissé en vie pour permettre l'étude des effets tardifs sur les mères et leurs descendants (3 mois pour les rattes et 7 mois pour les petits). Les auteurs notent chez les femelles dans les suites de la mise bas une diminution de la fécondité et un allongement du cycle oestral. Des effets embryotoxiques et tératogènes sont rapportés, ils sont particulièrement sévères chez les femelles exposées précocement : augmentation des pertes préimplantatoires, diminution du nombre d'embryons viables, présence de pétéchies et d'anasarques chez les petits. Le développement post natal est également perturbé par une forte mortalité vers le troisième mois et des anomalies du développement neuro-comportemental jugé sur une batterie de tests. Les résultats de cette étude doivent être pris avec précaution car les doses administrées sont très élevées et proches de doses mortelles pour les femelles. Les concentrations en béryllium de différents organes (sang, foie, reins, poumons et placenta) ainsi que des fœtus sont 10 à 100 fois celles des témoins.

5 Construction des VLEP

5.1 Valeur Moyenne d'Exposition sur 8h

5.1.1 Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondante(s))

A partir des études décrites il est possible d'envisager deux effets critiques, le premier est l'effet cancérigène pulmonaire chez l'animal et chez l'homme enfin le second est la béryllose chronique et/ou la sensibilisation au béryllium chez l'homme.

Les différentes données disponibles sur le béryllium et ses composés indiquent qu'il s'agit d'un agent cancérigène sans seuil pour l'homme (cancer pulmonaire). La détermination de la VLEP 8 heures devrait donc être basée sur ce fait et une évaluation de risque unitaire devrait être réalisée, comme cela a été réalisé par l'US EPA. Toutefois les données animales ne sont pas suffisamment complètes pour permettre de dériver une benchmark dose (une seule concentration utilisable). Le calcul de risque unitaire de l'EPA est quant à lui entaché par l'imprécision et la variabilité des concentrations estimées ou mesurées. Il n'apparaît donc pas possible de prendre en compte ces éléments pour l'établissement des VLEP.

A l'opposé de nombreuses données sont disponibles pour caractériser le risque de béryllose chronique et même à un stade plus précoce de sensibilisation au béryllium. Les études épidémiologiques répertoriées pour évaluer ces effets sont publiées dans des revues internationales à comité de lecture (Kreiss et coll. 1996 et 1997 ; Cullen 1987 ; Rosenman, 2005). De l'ensemble de ces données Le CES VLEP considère en se basant sur la publication du CICAD [Cicad, 2001] que la LOAEC est de $0,20 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour la béryllose chronique, la concentration à partir de laquelle des sensibilisations apparaissent est difficile à préciser mais le pourcentage de sujets présentant seulement une sensibilisation est faible pour des expositions de l'ordre de $0,05 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Le CES VLEP décide de baser la VLEP pour protéger de la béryllose chronique sur la **LOAEC de $0,20 \mu\text{g.m}^{-3}$** obtenue à partir de diverses études épidémiologiques convergentes.

La NOAEC de $0,01 \mu\text{g.m}^{-3}$ rapportée par Yoshida apparaît très stricte vu les critères de diagnostic retenus (doublement de l'index de stimulation des lymphocytes BeLPT, un triplement étant généralement retenu comme critère de décision) et n'est pas retenu comme dose critique pour l'élaboration de la VLEP.

5.1.2 Choix des facteurs de sécurité

Type de facteur	Argumentation	Valeur appliquée
Différences inter-espèces, FS_A	Les valeurs limites proposées sont fondées sur des données d'exposition humaine. Aucun facteur inter-espèces n'est donc à appliquer.	1

Variabilité inter-individuelle, FS_H	Il paraît raisonnable de maintenir un facteur de 5 pour tenir compte des différences inter individuelles notées dans plusieurs études (sensibilité génétique notamment)	5
Passage d'un LOAEC à un NOAEC, FS_L	Pour cet effet observé chez l'homme il est proposé de retenir un facteur de 5, car le chiffre retenu est la limite inférieure des expositions provoquant une pathologie.	5
Différences de modes d'administration, FS_S	Les valeurs limites proposées sont fondées sur des données d'exposition humaine professionnelle (exposition par inhalation).	1
Qualité des données ou sévérité de l'effet, FS_D	La qualité des études paraît correcte en particulier l'évaluation des expositions a été réalisée, dans certaines d'entre elles, depuis le début de l'entreprise concernée	1

$$\text{Facteur de sécurité} = FS_A \cdot FS_H \cdot FSL \cdot FSS \cdot FSD = 1 \cdot 5 \cdot 5 \cdot 1 \cdot 1 = 25$$

Cette valeur de VLEP protégeant de la béryllose chronique est donc obtenue par l'application de facteurs de sécurité à une LOAEC objectivée par des données épidémiologiques, elle est tout à fait cohérente avec d'autres données décrites dans ce document.

Le CES VLEP considère que cette même valeur de $0,01 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ protège également de la sensibilisation, En effet, à ce jour, aucune étude n'a permis de mettre en évidence un phénomène de sensibilisation à une telle concentration de béryllium.

A noter que cette VLEP correspond à la valeur en dessous de laquelle il n'est observé aucune modification du paramètre biologique étudié dans une population de travailleurs exposés (doublement du taux de lymphocytes activés par test BeLTP considéré comme un marqueur précoce d'exposition) [Yoshida 2008]

5.1.3 Valeur de VLEP 8 heures retenue

Même si le béryllium est un cancérigène sans seuil, les données disponibles ne permettent pas, dans l'état des connaissances (notamment données d'expositions) de baser le calcul de la VLEP-8h sur l'effet cancérigène pulmonaire.

La prise en compte d'effets sensibilisants sur l'homme, obtenus à partir de nombreuses études épidémiologiques (Kreiss et coll. 1996 et 1997 ; Cullen 1987 ; Rosenman, 2005) permet la construction d'une VLEP pragmatique protégeant de la béryllose chronique à partir d'une **LOAEC de $0,20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$** à laquelle un facteur de **sécurité de 25** pour tenir compte de la variabilité inter-individuelle et du passage d'une LOAEC à une NOAEC a été appliqué. **La valeur de $0,01 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$** est donc retenue.

5.2 Valeur Limite Court Terme

Il n'y a pas dans la littérature d'élément permettant de déterminer de façon scientifique une VLCT. Les prescriptions générales concernant les pics d'exposition doivent donc s'appliquer.

5.3 Mention peau

L'absorption cutanée est jugée faible sans avoir été toutefois spécifiée ; elle est vraisemblablement variable selon le composé du béryllium considéré. Une étude expérimentale a montré la possibilité d'une sensibilisation par application cutanée d'alliage contenant du béryllium ; ceci traduit la pénétration du métal dans les couches cutanées et leur liaison avec des constituants de l'organisme. Même si la sensibilisation n'est pas un critère d'attribution de la mention "peau" les conséquences avec le béryllium d'une sensibilisation dépassent la simple atteinte cutanée (eczéma). Les pathologies immuno-allergiques générales particulièrement préoccupantes peuvent résulter de la pénétration du béryllium par cette voie ce qui justifie l'application de la mention peau. [Day, 2006-Tinckle, 2003- Zissu, 1996]

Dans un contexte où l'exposition par voie d'inhalation est en constante diminution du fait de la réduction des concentrations atmosphériques sur les lieux de travail, la surveillance des niveaux de contamination des surfaces constitue un outil complémentaire indispensable pour la réduction des expositions.

De bonnes pratiques de nettoyage des lieux où il y a utilisation ou manipulation de béryllium sont nécessaires afin de prévenir l'accumulation de béryllium sur les surfaces de travail. Une telle accumulation peut engendrer une re-suspension des particules de béryllium dans l'atmosphère de travail où ces particules ont été générées ainsi que dans les zones de proximité. De plus, la présence de particules de béryllium sur les équipements de travail augmente le potentiel de contact cutané des travailleurs avec le béryllium (US Federal Register, 1999).

Plusieurs facteurs, selon le modèle de Schneider, peuvent contribuer à une exposition cutanée (Schneider, 1999). Le béryllium peut être transféré à la peau directement par différentes sources (air, surfaces ou vêtements) lors de divers procédés, incluant les travaux de nettoyage et de décontamination.

Dans son programme de prévention, le « Department of Energy » (DOE) indique des niveaux de contamination de surface à respecter dans les milieux avec béryllium (US Federal Register, 1999). Ces niveaux « acceptables » ont été retenus comme valeurs-seuils au Québec. La concentration de béryllium ne doit pas excéder 0,2 µg/100 cm² sur les surfaces de travail, d'équipements et d'objets afin d'être considérées « exemptes de béryllium ».

Le CES VLEP met à disposition des préventeurs cette valeur de seuil de décontamination qu'il n'a pas pu valider faute de données toxicologiques adéquates.

Par ailleurs, pour compléter le dispositif de prévention du risque de sensibilisation et/ou de beryllose suite à l'exposition au béryllium et ses composés, le CES VLEP recommande de poursuivre ce travail par le développement de valeurs de référence biologique.

5.4 Conclusions :

VLEP-8 heures: 0,01 µg.m⁻³

VLCT : /

Dans la mesure où les données disponibles ne permettent pas la fixation d'une VLCT, il est préconisé⁴ de ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min c'est à dire **0,05 µg.m⁻³**

⁴ Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1)

Mention Peau : oui

6 Références bibliographiques

Anonymous - Toxicity Summary for Beryllium. Risk Assessment Information Service Toxicity Profiles, 1992. Consultable sur le site <http://risklsd.ornl.gov/tox/rap/toxp.shtml>.

ASHBY J., ISHIDATE M., STONER G.D., MORGAN M.A., RATPAN F., CALLANDER R.D. – Studies on the genotoxicity of beryllium sulphate in vitro and in vivo. *Mutation Research*, 1990, 240:217-225

ATDSR - Beryllium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicity Profile Information Sheet, 2002. Consultable sur le site <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles>.

Bayliss D.L.; Lainhart W.S.; Crally L.J.; et coll. - Mortality pattern in a group of former beryllium workers. In: Transactions of the 33rd annual meeting of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists; May 24–28; Toronto, Canada; Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 1971, pp. 94–107

CICAD 32 - Beryllium And Beryllium Compounds. Concise International Chemical Assessment. Document, World Health Organization, Geneva, 2001:76 pps.

COTES J.E., GILSON J.C., Mc. KERROW C.B., OLDHAM P.D. - A long-term follow-up of workers exposed to beryllium. *British journal of industrial medicine* 1983 ; 40 : 13-21

CULLEN M.R., KOMINSKY J.R., ROSSMAN M.D. et coll. – Chronic beryllium disease in a precious metal refinery. Clinical epidemiologic and immunologic evidence for continuing risk from exposure to low level beryllium fume. *American review of respiratory disease* 1987 ; 135 : 201-208

CUMMINGS K.J., BEUBNER D.C., DAY G.A., HENNEBERGER P.K., KITT M.M., KENT M.S., KREISS K. et SCHULER C.R. – Enhanced preventive programme at a beryllium oxide ceramics facility reduces beryllium sensitisation among new workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 2007, 64:134-140

DAY, G. A., STEFANIAK, A. B., WESTON, A. et TINKLE, S. S. - Beryllium exposure: dermal and immunological considerations. *Int Arch Occup Environ Health*, 2006 79(2):161-164.

Eisenbud M.; Wanta R.C.. - Non-occupational berylliosis. *J Ind Hyg Toxicol*, 1949, 31(5):282–294.

EPA - Toxicological Review of Beryllium and Compounds (CAS No. 7440-41-7). Environmental Protection Agency, 1998 (revised may 2008). Consultable sur le site <http://www.epa.gov/toxprofiles>.

FAHMY M.A., HASSAN N.H.A., FARGHALY A.A., HASSAN E.E.S. – Studies on the genotoxic effect of beryllium chloride and the possible protective role of selenium/vitamins A, C and E. *Mutation Research*, 2008, 652:103-111

FALCY M. – Béryllium et composés. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 16-002-B-10, 2003, 4p.

GORDON T., BOWSER D. – Beryllium: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutation Research*, 2003, 533:99-105

HENNEBERGER P.K., CUMRO D., DEUBNER D.D., KENT M.S., McCAWLEY M. et KREISS K. - Beryllium sensitization and disease among long-term and short-term workers in a beryllium ceramics plant. *International archives of occupational and environmental health*, 2001 ; 74 : 167-176

IARC - Beryllium and Beryllium Compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1993, vol 58, pp. 41-117.

- ILO WHO - Beryllium - International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 106, ILO WHO, 1990. Consultable sur le site <http://www.inchem.org/documents/ehc/106.htm>.
- Infante P.F.; Wagoner J.K.; Sprince N.L. - Mortality patterns from lung cancer and nonneoplastic respiratory disease among white males in the beryllium case registry. *Environ Res*, 1980, 21(1):35-43.
- KANEMATSU N., HARA M., KADA T. - Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1980, 77, Issue 2:109-116
- KELLEHER P., PACHECO K. et NEWMAN L.S. - Inorganic dust pneumonias : the metal-related parenchymal disorders. *Environmental health perspectives*, 2000, 108 (4 suppl) : 686-688
- KREISS K., NEWMAN L.S., MROZ M.M., CAMPBELL P.A.- Screening blood test identifies subclinical beryllium disease - *Journal of occupational medicine*, 1989, 7 : 603-608
- KREISS K., MROZ M.M., NEWMAN L.S., MARTYNY J. et ZHEN B. - Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2 micrograms/m³. *Am J Ind Med*, 1996,30(1):16-25.
- KREISS K., MROZ M.M., ZHEN B., WIEDEMANN H. et BARNA B. – Risks of beryllium disease related to work at a metal, alloy, and oxide production plant. *Occupational and environmental Medicine*, 1997;54:605-612.
- KRIEBEL D., BRAIN J.D., SPRINCE N.L., KAZEMI H.- The pulmonary toxicity of beryllium, state of the art - *American review of respiratory disease*, 1988 ; 137 : 464-473 (1)
- KRIEBEL D., SPRINCE N.L., EISEN E.A., GREAVES I.A., FELDMAN H.A., GREENE R.E.- Beryllium exposure and pulmonary function : a cross sectional study of beryllium workers - *British journal of industrial medicine*, 1988 ; 45 : 167-173 (2)
- LEVY P.S., ROTH H.D., DEUBNER D.C. – Exposure to beryllium and occurrence of lung cancer: a reexamination of findings from a nested-control study. *JOEM*, 2007, 49, 1:96-101
- Levy P.S.; Roth H.D.; Hwang P.M. et coll. - Beryllium and lung cancer: a reanalysis of a NIOSH cohort mortality study. *Inhal Toxicol*, 2002, 14(10):1003-15.
- MacMahon B. - The epidemiological evidence on the carcinogenicity of beryllium in humans. *J Occup Med*, 1994, 36(1):15-24.
- Mancuso T.F. - Mortality study of beryllium industry workers' occupational lung cancer. *Environ Res*, 1980, 21(1):48-55.
- McCANLIES E. , ENSEY J.S, SCHULER C.R., KREISS K. et WESTON A. – The association between HLA-DBP1Glu69 and chronic beryllium disease and beryllium sensitisation. *American Journal of Occupational medicine*, 2004,46:95-103
- McCANLIES E., SCHULER C.R., KREISS K., FRYE B.L., ENSEY J.S. et WESTON A. – TNF- α polymorphisms in chronic beryllium disease and beryllium sensitization. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2007,49,4:446-452.
- MROZ M.M., BALKISSOON R. et NEWMAN L.S. - Beryllium. In : Eula Bingham, Barbara Cohrssen, and Charles H. Powell. *Patty's toxicology* (5th ed, volume 2), John Wiley & sons, Inc., 2001 : 177-220
- NEWMAN L.S., KREISS K., KING T.E., SEAY S., CAMPBELL P.A.- Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease -*American review of respiratory disease*, 1989 ; 139 : 1479-1486
- NICKELL-BRADY C., HAHN F.F., FINCH G.L. et BELINSKY S.A. – Analysis of K-ras p53 and c-raf-1 mutations in beryllium-induced rat lung tumors. *Carcinogenesis*, 1994, 15, 2:257-262

- OEHHA - Office of Environmental Health Hazard Assessment- Public Health Goals For Chemicals In Drinking Water. Beryllium and Beryllium Compounds, California, 2003. Consultable sur le site <http://www.oehha.org/water/phg/pdf/bephg92303.pdf>.
- RANGHEARD A.S., KABBANI J., FESQ G., PAIRON J.-C. et coll. - Bériyllose pulmonaire chez un prothésiste dentaire. *Revue des maladies respiratoires*, 2000 ; 17 : 874-876
- REEVES A.L. et DEITCH D. - Influence of age on the carcinogenic response to beryllium inhalation. In: S. Harishima, Ed. Proc. 16th Internat. Cong. Occup. Health, Tokyo, Japan. Japan Industrial Safety Association, Tokyo, Japan., 1969, p. 651-652. (Cité dans U.S. EPA, 1987)
- REEVES A.L. et VORWALD A.J. - Beryllium carcinogenesis. II. Pulmonary deposition and clearance of inhaled beryllium sulfate in the rat. *Cancer Res.*, 1967, 27:446-451
- REEVES A.L., DEITCH D. et VORWALD A.J. - Beryllium carcinogenesis. I. Inhalation exposure of rats to beryllium sulfate aerosol. *Cancer Res.*, 1967, 27:439-445
- REEVES A.L., KRIVANEK N.D., BUSBY E.K. et SWANBORG R.H. - Immunity to pulmonary berylliosis in guinea pigs. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1972, 29:209-220
- ROM W.N., LOCKEY J.E., BANG K.M., DEWITT C., JOHNS R.E.- Reversible beryllium sensitization in a prospective study of beryllium workers - *Archives of environmental health*, 1983 ; 38 : 302-307
- ROSENBERG N. - Bériyllose pulmonaire. *Documents pour le médecin du travail*, 2005 ; 104 TR 35
- SAKAGUCHI S., SAKAGUCHI T., NAKAMURA I., KUDO Y.- Cell-mediated immunity caused by beryllium compounds - *Pharmacology & toxicology*, 1987 ; 61 : 325-329
- SANDERSON W.T., Petersen M.R., Ward E.M. - Estimating historical exposures of workers in a beryllium manufacturing plant. *Am J Ind Med*, 2001b, 39(2):145–157.
- SANDERSON W.T.; Ward E.M.; Steenland K. et coll. - Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am J Ind Med*, 2001a, 39(2):133–144.
- SCHEPERS G.W.H. - Biological action of beryllium: Reaction of the monkey to inhaled aerosols. *Ind. Med. Surg.*, 1964, 33:1-16.
- SCHEPERS G.W.H. - Lung tumors of primates and rodents. II. *Ind. Med.*, 1971, 40:23-31.
- SCHEPERS G.W.H. - Neoplasia experimentally induced by beryllium compounds. *Prog. Exp. Tumor Res.*, 1961, 2:203-224.
- SCHEPERS G.W.H., DURKAN T.M., DELAHANT A.B. et CREEDON F.T. - The biological action of inhaled beryllium sulfate: A preliminary chronic toxicity study on rats. *Arch. Ind. Health*, 1957, 15:32-58.
- SCHNEIDER T., Vermeulen R., Brouwer D.H., Cherrie J.W., Kromhout H., Forh C.L. (1999). Conceptual model for assessment of dermal exposure. *Occup Environ Med*. 56: 765-773.
- SELIVANOVA L.N., SAVINOVA T.B. – (Effets du chlorure et de l'oxyde de béryllium sur la fonction reproductrice du rat femelle et sur le développement de leur progéniture). *Gigiena y sanitariya*, 1986, 8:44-46
- SENDELBACH L.E., TYRKA A.F., WITSCHI H.P. – Progressive lung injury over a one-year period after a single inhalation exposure to beryllium sulfate. *American review of respiratory disease*, 1989, 139:1003-1009
- STANGE A.W., HILMAS D.E. et FURMAN F.J. – Possible health risks from low level exposure to beryllium. *Toxicology*, 1996, 111:213-224.

- STEENLAND K., Ward E. - Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst*, 1981, 83(19):1380–1385.
- STERNER J.H., Eisenbud M. - Epidemiology of beryllium intoxication. *A M A Arch Ind Hyg Occup Med*, 1951, 4(2):123–151.
- TAIWO O.A, SLADE M.D., CANTLEY L.F., FIELLIN M.G., WESDOCK J.C., BAYER F.J. et CULLEN M.R. – Beryllium sensitisation in aluminium smelter workers. *JOEM*, 2008, 50(2):157-162
- TEIXEIRA C.F.P.,YASAKA W.J., SILVA L.F., OSHIRO T.T., OGA S.- Inhibitory effects of beryllium chloride on rat liver microsomal enzymes - *Toxicology* 1990 ; 61 : 293-301
- TINKLE S.S., SCHWITTERS P.W. et NEWMAN L.S. - Cytokine production by bronchoalveolar lavage cells in chronic beryllium disease. *Environmental health perspectives* 1996, 104 (5 suppl) : 969-971
- TINKLE S. S., ANTONINI J. M., RICH B. A., ROBERTS J. R., SALMEN R., DePREE K. et ADKINS E. J. - Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect*, 2003 111(9) :1202-1208.
- U.S. DOE (Department of Energy). - Chronic beryllium disease prevention program; final rule.10 CFR Part 850. *Federal Register*1999, 235:68854–68914.
- VORWALD A.J. - Adenocarcinoma in the lung of albino rats exposed to compounds of beryllium. In: *Cancer of the Lung. An Evaluation of the Problem. Proc. of the Scientific Session, Annual Meeting, November. Am. Cancer Soc., New York. 1953, pp 103-109. (Cité dans U.S. EPA)*
- VORWALD A.J., PRATT P.C. et URBAN E.J. - The production of pulmonary cancer in albino rats exposed by inhalants to an aerosol of beryllium sulfate. *Acta. Unio. Int. Cancrum.*, 1955, 11:735. (Cité dans U.S. EPA)
- VORWALD A.J.. Progress report (non publié). Grant No. F-253-6. *Am. Cancer Soc.* 1962 (Cité dans U.S. EPA)
- VORWALD A.J., REEVES A.L. et URBAN E.J. - Experimental beryllium toxicology. In: H.E. Stokinger, Ed. *Beryllium - Its industrial Hygiene Aspects. Academic Press, New York. 1966, pp. 201-234.*
- VORWALD, A.J.. - Biologic manifestation of toxic inhalation in monkeys. In: H. Vagtborg, Ed. *Use of Nonhuman Primates in Drug Evaluation. Univ of Texas Press, Austin, TX. 1968 p. 2. (Cité dans U.S. EPA)*
- WAGNER W.D., GROTH D.H., HOLTZ J.L., MADDEN G.E. et STOCKINGER H.E. – Comparative chronic inhalation toxicity of beryllium ores, bertrandite and beryl, with production of pulmonary tumors by beryl. *Toxicology and applied pharmacology*, 1969, 15, 1:10-29
- WAGONER J.K.; Infante P.F., Bayliss D.L. - Beryllium: an etiologic agent in the induction of lung cancer, nonneoplastic respiratory disease, and heart disease among industrially exposed workers. *Environ Res*, 1980, 21(1):15–34.
- WARD E., OKUN A., RUDER A., FINGERHUT M. et STEENLAND K. - A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. - *American Journal of Industrial Medicine* 1992 ; 22, 6 : 885-904
- YOSHIDA T., SHIMA S., NAGAOKA K., TANIWAKI H., WADA A., KURITA H. et MORITA K. – A study on the beryllium lymphocyte transformation test and the beryllium levels in working environment. *Industrial Health*, 1997,35:374-379.
- ZAKOUR R.A., GLICKMAN B.W. - Metal-induced mutagenesis in the *lacI* gene of *Escherichia coli*. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 1984, 126, Issue 1:9-18

ZISSU D., BINET S. et CAVELIER C. - Patch testing with beryllium alloy samples in guinea pigs. Contact dermatitis, 1996, 34:196-200

Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail

1 Evaluation des méthodes de mesurage (prélèvement/analyse)

Dix sept protocoles de mesurage de l'exposition professionnelle au béryllium, regroupés par technique analytique en cinq méthodes, sont disponibles et ont été recensés dans la fiche de recueil de données métrologie.

- Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-AES
- Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par SAA – Flamme
- Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par SAA – AET
- Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-MS
- Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par Fluorimétrie (éventuellement sur site)

N°	Méthode	Protocoles similaires	N° protocole
1	Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-AES	NF ISO 15202 (3 parties: 2000, 2001 et 2005),	1 - 1
		NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008),	1 - 2
		MDHS 99 (2006),	1 - 3
		NIOSH 7300 (2003),	1 - 4
		NIOSH 7301 (2003),	1 - 5
		NIOSH 7303 (2003),	1 - 6
		OSHA ID-125G (2002),	1 - 7
		OSHA ID-206 (1991)	1 - 8
2	Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par SAA - Flamme	NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008),	2 - 2
		MDHS 29/2 (1996),	2 - 3
		BIA 6300 (BIA-Arbeitsmappe 5. Lfg. X/90)	2 - 4
3	Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par SAA - AET	NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008),	3 - 1
		MDHS 29/2 (1996),	3 - 2
		BIA 6300 (BIA-Arbeitsmappe 5. Lfg. X/90),	3 - 3
		NIOSH 7102 (1994)	3 - 4
4	Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-MS	Projets de norme en cours de rédaction en 2007 : ASTM WK11163 et ISO/WD 30011	4 - 1
5	Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par Fluorimétrie (éventuellement sur site)	NIOSH 7704 (2007)	5 - 1

Sur ces dix sept protocoles, **huit ont été retenus comme conformes aux critères et exigences de la norme NF EN 482 : 2006**. Selon ces protocoles associés, ont été retenus, en particulier, ceux pour lesquels l'échantillonnage des particules se fait au moyen d'un capteur sélectif de la fraction conventionnelle inhalable ou, dans le cas d'un prélèvement en cassette fermée, la mise en solution inclut les particules déposées sur les parois, en employant des acides susceptibles de dissoudre toutes les formes de béryllium.

Les autres protocoles se caractérisent par une absence ou une insuffisance de données de validation sur la base de ces critères ou par une limite de détection instrumentale totalement inadaptée au domaine de mesure (SAA-Flamme).

Cette analyse conduit à examiner de manière détaillée uniquement ces **8 protocoles.**

N°	Méthode	Protocoles similaires	N° protocole
1	Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-AES	NF ISO 15202 (3 parties: 2000, 2001 et 2005)	1 - 1
		NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008)	1 - 2
		MDHS 99 (2006)	1 - 3
		OSHA ID-125G (2002)	1 - 7
3	Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par SAA - AET	NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008)	3 - 1
		MDHS 29/2 (1996)	3 - 2
		<i>BIA 6300 (BIA-Arbeitsmappe 5. Lfg. X/90)</i>	3 - 3
4	Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-MS	Projets de norme en cours de rédaction en 2007 : ASTM WK11163 et ISO/WD 30011	4 - 1

Le protocole en italique n'est utilisable qu'avec certains supports de prélèvement.

2 Méthodes 1 : Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-AES

Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-AES

NF ISO 15202 (3 parties: 2000, 2001 et 2005), NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008), MDHS 99 (2006), OSHA ID-125G (2002)

Ces quatre protocoles ne sont pas adaptées pour mesurer des niveaux d'exposition compris entre 0,1 à 2 fois la VLEP- 8h (0,001 µg/m³ à 0,02 µg/m³)

entre 0,5 et 2 VL court terme [5xVLEP- 8h] (0,025 à 0,10 µg/m³)

- étendue de mesurage : variable selon les méthodes de 0,16-0,25 µg/m³ jusqu'à 1-16 µg/m³

- limite de quantification :
 - entre 0,011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008)] et 0,090 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [OSHA ID-125G (2002)] pour un volume prélevé de 480 L
 - entre 0,18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008)] et 1,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [OSHA ID-125G (2002)] pour un volume prélevé de 30 L
- limite de détection :
 - entre 0,003 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008)] et 0,027 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [OSHA ID-125G (2002)] pour un volume prélevé de 480 L
 - entre 0,05 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008)] et 0,43 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [OSHA ID-125G (2002)] pour un volume prélevé de 30 L
- incertitude élargie : celle-ci n'a pas été calculée car la limite de détection est insuffisante.
- Echantillonnage : fraction inhalable [NF ISO 15202 (3 parties: 2000, 2001 et 2005), MDHS 99 (2006)] ou fraction assimilable à la fraction inhalable (prélèvement sur filtre en cassettes de 37 mm « fermée » avec prise en compte des dépôts sur les parois) [NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008), OSHA ID-125G (2002)].
Pour les méthodes NF ISO 15202 (3 parties: 2000, 2001 et 2005), et MDHS 99 l'échantillonneur et le filtre sont laissés au choix de l'utilisateur, ce qui ne garantit pas des résultats identiques lors de l'emploi de cette norme par des utilisateurs différents mais les préconisations faites devraient permettre que les différences liées à ce facteur soient minimales. Pour la méthode OSHA ID-125G (2002) il manque une indication sur l'orientation de la cassette pendant le prélèvement.

La norme X 43-275 permet un choix de filtre alternatif aux filtres en fibre de quartz. Dans ce cas, il faut vérifier l'équivalence du filtre retenu avec les filtres en fibre de quartz, en particulier en ce qui concerne l'efficacité pour les poussières les plus fines.
- méthodes de préparation des échantillons : On note une grande variabilité des procédés de mise en solution selon les méthodes :

- ISO 15202-2 :

- Annexe C : $\text{HNO}_3 + \text{HCl}$ sur plaque chauffante
- Annexe D : $\text{HNO}_3 + \text{HF}$ + ultrasons
- Annexe E : $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{H}_2\text{O}_2$ sur plaque chauffante
- Annexe F : $\text{HNO}_3 + \text{HClO}_4$ sur plaque chauffante
- Annexe G : $\text{HNO}_3 + \text{HF}$ + micro-ondes

Méthodes des Annexes E et G données pour efficaces pour tous les composés du béryllium, et Annexes C, D, F à valider.

- MétroPol 003 (2008), NF X 43-257 (2008)+ X43-275 (2002)

- $\text{HF} + \text{HNO}_3$. Mise en solution dans la cassette.

L'emploi de cassettes 37mm "fermées" en tant qu'échantillonneur unique garantit la comparabilité des résultats. Les risques de sous-évaluation de la fraction inhalable devraient être limités lors des prélèvements car les particules de diamètre aérodynamique

important ne sont pas celles qui sont émises le plus fréquemment par les procédés mettant en œuvre les composés du béryllium.

La mise en œuvre de cette méthode est très simple et limite les risques de contamination et de perte du composé analysé.

L'emploi d'acide fluorhydrique permet la mise en solution de l'oxyde de béryllium et évite ainsi les risques de sous-estimation de la concentration de l'élément.

- MDHS 99

- $\text{HNO}_3 + \text{HCl} + \text{HF} + \text{micro-ondes}$.

Méthode parallèle à l'ISO 15202, en particulier de l'Annexe G de celle-ci. La liberté d'analyser ou non les dépôts sur les parois peut poser quelques problèmes, et l'efficacité de la méthode proposée pour les récupérer (rinçage à l'acide nitrique) doit être vérifiée avant utilisation.

L'emploi d'acide fluorhydrique permet la mise en solution de l'oxyde de béryllium et évite ainsi les risques de sous-estimation de la concentration de l'élément.

- OSHA ID-125G

- $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{HNO}_3$ puis qqes gouttes H_2O_2 . plaque chauffante puis HCl. Récupération des particules déposées sur les parois par essuyage au moyen d'un filtre ou d'un morceau de lingette humidifié, joint au filtre pour la mise en solution.

- Taux de récupération généralement non fournis. Quand il l'est le taux de récupération déterminé sur des dépôts de solution, pas sur particules.
- étude de stockage de l'échantillon : tube fermé, conservé par réfrigération jusqu'à analyse
- les conditions d'analyse ne sont pas adaptées à la mesure de la VME retenue et ne pourront pas être adaptées en cas d'une baisse significative de la VME.
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT : la méthode n'est pas adaptée pour mesurer des expositions aux fins de comparaison à une VLEP-court terme.

Ces 4 protocoles ne sont pas validés dans le domaine de mesurage de niveaux d'exposition compris entre 0,1 à 2 fois la VLEP-8h et ne peuvent pas convenir dans ce domaine de mesurage. Ils ne permettent pas non plus le mesurage de la VLCT (5xVME sur 15 mn)

3 Méthodes 3 : Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par SAA - AET

Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par SAA – AET

NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008), MDHS 29/2 (1996), BIA 6300 (BIA-Arbeitsmappe 5. Lfg. X/90) méthode 3

- étendue de mesurage :
 - . Pas de données de validation en SAA – AET pour le protocole NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008) validé uniquement en ICP-AES ou le protocole BIA 6300 (BIA-Arbeitsmappe 5. Lfg. X/90) méthode 3.
 - . Pour le protocole MDHS 29/2 (1996) validation de 0,025 µg/m³ jusqu'à 0,4 µg/m³ pour un prélèvement de 480L, de 0,4 µg/m³ jusqu'à 6,4 µg/m³ pour un prélèvement de 30L (0,012-0,193 µg/filtre).
- limite de quantification :
 - . Pas de données de validation en SAA – AET pour le protocole NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008) validé uniquement en ICP-AES.
 - . Pour le protocole MDHS 29/2 (1996) :
 - 0,0019 µg/m³ dans HNO₃ et 0,030 µg/m³ dans H₂SO₄ pour un volume prélevé de 480 L
 - 0,030 µg/m³ dans HNO₃ et 0,11 µg/m³ dans H₂SO₄ pour un volume prélevé de 30 L
 - . Pour le protocole BIA 6300 (BIA-Arbeitsmappe 5. Lfg. X/90) méthode 3 :
 - 0,025 µg/m³ pour un volume prélevé de 840 L
 - 0,4 µg/m³ pour un volume prélevé de 49 L
- limite de détection :
 - . Pas de données de validation en SAA – AET pour le protocole NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008) validé uniquement en ICP-AES.
 - . Pour le protocole MDHS 29/2 (1996) :
 - 0,00056 µg/m³ dans HNO₃ et 0,0021 µg/m³ dans H₂SO₄ pour un volume prélevé de 480 L
 - 0,0090 µg/m³ dans HNO₃ et 0,033 µg/m³ dans H₂SO₄ pour un volume prélevé de 30 L
 - . Pour le protocole BIA 6300 (BIA-Arbeitsmappe 5. Lfg. X/90) méthode 3 :
 - 0,0075 µg/m³ pour un volume prélevé de 840 L
 - 0,12 µg/m³ pour un volume prélevé de 49 L
- incertitude élargie :
 - . Pas de données de validation en SAA – AET pour le protocole NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008) validé uniquement en ICP-AES.
 - . Pour le protocole MDHS 29/2 (1996) : Pas de données de validation dans ce domaine de mesurage
 - . Pour le protocole BIA 6300 (BIA-Arbeitsmappe 5. Lfg. X/90) méthode 3 : celle-ci n'a pas été calculée car la limite de détection est insuffisante
- Echantillonnage :
 - NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008) :

Fraction assimilable à la fraction inhalable (prélèvement sur filtre en cassette de 37 mm « fermée » avec prise en compte des dépôts sur les parois). L'emploi de cassettes 37mm "fermées" en tant qu'échantillonneur unique garantit la comparabilité des résultats. Les

risques de sous-évaluation de la fraction inhalable devraient être limités lors des prélèvements, les particules de diamètre aérodynamique important n'étant pas celles émises le plus fréquemment par les procédés mettant en œuvre les composés du béryllium.

La norme X 43-275 permet un choix de filtre alternatif aux filtres en fibre de quartz. Dans ce cas, il faut vérifier l'équivalence du filtre retenu avec les filtres en fibre de quartz, en particulier en ce qui concerne l'efficacité pour les poussières les plus fines.

La mise en œuvre de cette méthode est très simple et limite les risques de contamination et de perte du composé analysé.

- MDHS 29/2 (1996) :

Fraction inhalable ou fraction alvéolaire : Si les échantillonneurs sont des échantillonneurs de la fraction inhalable ils conviennent pour le but recherché.

Pour cette dernière méthode, l'échantillonneur est laissé au choix de l'utilisateur, ce qui ne garantit pas des résultats identiques lorsque des échantillonneurs différents sont utilisés.

- BIA 6300 (BIA-Arbeitsmappe 5. Lfg. X/90) méthode 3 :

Echantillonneur de la fraction inhalable GSP équipé filtre en ester de cellulose 0,8µm (méthode 3) [Sur filtre en fibre de verre (méthode 2), limite de détection trop élevée pour l'évaluation de l'exposition au béryllium].

- méthodes de préparation des échantillons : On note une grande variabilité des procédés de mise en solution selon les méthodes.

- NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008) :

L'emploi d'acide fluorhydrique permet la mise en solution de l'oxyde de béryllium et évite ainsi les risques de sous-estimation de la concentration de l'élément. Ajout ammoniac comme modificateur de matrice.

- MDHS 29/2 (1996) :

Les données de validation figurent dans le rapport HSL IR L AS 87 02 qui a permis de mettre en évidence les problèmes spécifiques de mise en solution de l'oxyde de béryllium calciné. De ce fait, les acides préconisés pour la mise en solution (HNO_3 , H_2SO_4 , 180°C) devraient convenir pour tous les composés du béryllium.

Nitrate de Magnésium comme modificateur de matrice.

- BIA 6300 (BIA-Arbeitsmappe 5. Lfg. X/90) méthode 3 :

Préparation d'échantillons unique : choix de réactifs ne permettant pas la mise en solution quantitative de certains composés du béryllium.

Influence de concentrations importantes de Al, Si, Mg : dans ce cas utiliser la technique des ajouts dosés.

- Taux de récupération : non renseigné.
- étude de stockage de l'échantillon : non renseigné

- les conditions d'analyse ne sont pas adaptées à la mesure de la VME retenue mais la méthode pourrait être validée dans ce domaine de mesurage car la limite de détection instrumentale le permet, a priori.
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT : la méthode n'est pas adaptée pour mesurer des expositions aux fins de comparaison à la VLEP-court terme.
- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...) : il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

Ces trois protocoles ne sont pas validés dans le domaine de mesurage de niveaux d'exposition compris entre 0,1 à 2 fois la VLEP-8h mais pourraient convenir dans ce domaine de mesurage. Ils ne semblent pas pouvoir être adaptés au dosage de la VLCT (5xVME sur 15 mn)

4 Méthode 4 : Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS)

**Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-MS :
projets de norme en cours de rédaction en 2007 : ASTM WK11163 et ISO/WD 30011**

l'incertitude élargie doit être inférieure ou égale à :

50% pour des concentrations comprises entre 0,1 et 0,5 fois la VLEP-8h

30% pour des concentrations comprises entre 0,5 et 2 fois la VLEP-8h

50% pour des concentrations comprises entre 0,5 et 2 fois la VLCT

- Echantillonnage : fraction inhalable [ASTM WK11163 et ISO/WD 30011]
Méthode parallèle à la NF ISO 15202 (3 parties: 2000, 2001 et 2005), l'échantillonneur et le filtre sont laissés au choix de l'utilisateur, ce qui ne garantit pas des résultats identiques lors de l'emploi de cette norme par des utilisateurs différents mais les préconisations faites devraient permettre que les différences liées à ce facteur soient minimales.
- Méthodes de préparation des échantillons :
Méthode parallèle à la NF ISO 15202:
 - Annexe C : HNO₃+HCl sur plaque chauffante
 - Annexe D : HNO₃+HF + ultrasons
 - Annexe E : H₂SO₄ + H₂O₂ sur plaque chauffante
 - Annexe F : HNO₃ + HClO₄ sur plaque chauffante
 - Annexe G : HNO₃+HF + micro-ondesMéthodes des Annexes E et G données pour efficaces pour tous les composés du béryllium, et Annexes C, D, F à valider
Un bon emploi de cette norme mène à des résultats fiables, mais le fait que la méthode de mise en solution soit laissée au choix de l'utilisateur, ne garantit pas des résultats identiques lors de l'emploi de cette norme par des utilisateurs différents.
- Taux de récupération : non renseigné.
- étude de stockage de l'échantillon : non renseigné
- les conditions d'analyse sont adaptées à la mesure de la VME retenue
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT : la méthode est adaptée pour mesurer des expositions aux fins de comparaison à la VLEP-court terme (5x VME sur 15 mn).
- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...) : il s'agit d'une des méthodes les plus sensibles pour cet élément. Le prélèvement nécessite un matériel habituel, mais le

matériel analytique est assez cher. Cependant de très nombreux laboratoires d'hygiène industrielle sont désormais équipés d'une ICP-MS.

Ce protocole est validé dans le domaine de mesurage de niveaux d'exposition compris entre 0,1 à 2 fois la VLEP-8h. Il peut également être adapté au dosage de la VLCT (5xVME sur 15 mn)

D'autres protocoles de prélèvement décrits ci-dessus (NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008) par exemple, associés à une analyse en ICP-MS pourraient être également utilisés après validation.

5 Conclusions et recommandations du groupe

La méthode d'échantillonnage de la fraction inhalable, avec choix de réactifs permettant la mise en solution quantitative de tous les composés du béryllium et analyse par ICP-MS est la seule méthode qui convienne pour mesurer l'exposition professionnelle au Béryllium aux fins de comparaison aux VLEP : l'étendue de mesurage, les limites de quantification et de détection sont suffisantes. Cependant l'échantillonneur et le filtre étant laissés au choix de l'utilisateur il est important de vérifier que leur emploi par des utilisateurs différents garantisse des résultats identiques.

Les méthodes actives par pompage, avec piégeage sur filtre en fibre de quartz ou en ester de cellulose 0,8 µm, en cassette de 37 mm « fermée » avec prise en compte des dépôts sur les parois, choix de réactifs permettant la mise en solution quantitative de tous les composés du béryllium et analyse par SAA-AET ou mieux ICP-MS pourraient éventuellement être utilisées après complément de validation.

La méthode de spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS) est une des méthodes les plus sensibles pour cet élément. Bien que coûteuse elle commence d'être couramment utilisée en France. Le reste du matériel est aisément accessible en laboratoire.

Les conditions de prélèvement et d'analyse pourraient difficilement être adaptées en cas de diminution de la VLEP-8h.

Le groupe recommande donc les méthodes suivantes :

Catégorie 1

N°	Méthode	Protocoles similaires	N° protocole
4	Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par ICP-MS	Projets de norme en cours de rédaction en 2007 : ASTM WK11163 et ISO/WD 30011	4 - 1

Catégorie 2

N°	Méthode	Protocoles similaires	N° protocole
3	Prélèvement sur filtre, dissolution des poussières prélevées, analyse par SAA – AET ou ICP-MS	NF X 43-257 (2007) + NF X 43-275 (2002), MétroPol 003 (2008)	3 - 1
		MDHS 29/2 (1996)	3 - 2
		BIA 6300 (BIA-Arbeitsmappe 5. Lfg. X/90) méthode 3 <i>Avec échantillonnage de la fraction inhalable sur membrane en ester de cellulose et choix de réactifs permettant la mise en solution de toutes les formes de Béryllium</i>	3 - 3

ANNEXES

Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
SR-A	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom	Dates de déclaration des intérêts
	Rubrique de la DPI	
	Description de l'intérêt	
Analyse Afsset :	<i>en cas de lien déclaré</i>	

BINET	Stéphane Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
BISSON	Michèle Aucun lien déclaré	18 octobre 2007 17 mars 2008 17 avril 2008
Analyse Afsset :	/	

DIERS	Brigitte	14 décembre 2006 09 juillet 2007
	VB	
	Actions de formation auprès d'entreprises de la Chimie et de la Pharmacie donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CNRS)	
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêts par rapport à la thématique de la saisine	
DONNADIEU-CLARAZ	Marie Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
FALCY	Michel Aucun lien déclaré	27 octobre 2006 30 octobre 2007 17 mars 2008 15 avril 2008
Analyse Afsset :	/	
FALSON	Françoise N'a pas participé aux travaux	17 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
FASTIER	Antony Aucun lien déclaré	14 décembre 2006 11 juillet 2007 04 mars 2008
Analyse Afsset :	/	
GRIMBUHLER	Sonia	18 octobre 2007
Analyse Afsset :	Aucun lien déclaré /	
HAGUENOER	Jean-Marie Aucun lien déclaré	29 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
IWATSUBO	Yuriko Aucun lien déclaré	18 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
KERDINE-ROEMER	Saadia Aucun lien déclaré	03 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	

MACÉ	Tatiana Aucun lien déclaré	13 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
MATRAT	Mireille Aucun lien déclaré	19 janvier 2007 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
NISSE	Catherine Aucun lien déclaré	29 octobre 2007
Analyse Afsset :	/	
PAQUET	François Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 10 juillet 2007 05 juin 2008
Analyse Afsset:	/	
PILLIÈRE	Florence Aucun lien déclaré	26 octobre 2007 17 mars 2008
Analyse Afsset:	/	
RAMBOURG	Marie-Odile Aucun lien déclaré	16 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
SLOIM	Michel Aucun lien déclaré	15 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
SOYEZ	Alain Aucun lien déclaré	02 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
STOKLOV	Muriel Aucun lien déclaré	20 décembre 2006 10 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
VIAU	Claude Aucun lien déclaré	08 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
VINCENT	Raymond Aucun lien déclaré	15 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr

