HAL open science

Difficultés diagnostiques de la bérylliose pulmonaire chronique en France

M. Ghanem, J.M. Naccache, V. Bonneterre, J.P. L'huillier, B. Guillaud Segard, R. Lazor, A. Tazi, A. Gondouin, D. Israël-Biet, M.F. Marquignon, et al.

To cite this version:

M. Ghanem, J.M. Naccache, V. Bonneterre, J.P. L'huillier, B. Guillaud Segard, et al.. Difficultés diagnostiques de la bérylliose pulmonaire chronique en France. Revue des Maladies Respiratoires, 2020, 37, pp.364 - 368. 10.1016/j.rmr.2020.03.003 . hal-03490460

HAL Id: hal-03490460

https://hal.science/hal-03490460

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842520301005
Manuscript_bc8fffe690fabf651d810583c6d6abaa
Rmr 190075
Fascicule vert
Article original

Difficultés diagnostiques de la bérylliose pulmonaire chronique en France

Diagnostic difficulties of chronic pulmonary berylliosis in France.

M. Ghanem1, J M. Naccache3, V. Bonneterre4, JP. L'huillier5, B. Guillaud Segard6, R. Lazor7, Abdellatif Tazi8, A. Gondouin9, D. Israël-Biet10, MF. Marquignon11, V. Cottin7, D. Valeyre3, S. Marchand-Adam1-2.

1 CHRU de Tours, Service de Pneumologie, Centre de compétences des maladies pulmonaires rares de la région Centre, Hôpital Bretonneau, Tours, France
2 Université Francois Rabelais de Tours, CEPR INSERMU1100, Tours, France
3 Service de pneumologie, centre constitutif pour les maladies pulmonaires rares, hôpital Avicenne, CHU Paris Seine-Saint-Denis, Bobigny, France
4 CHU de Grenoble, Médecine du travail, Grenoble, France
5 Centre hospitalier intercommunal Service de pneumologie, Créteil, France
6 Saint-Jean-de-Maurienne 73300, France
7 Service de pneumologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse
8 APHP, service de pneumologie, Hôpital Saint Louis, paris, France
9 CHRU de Besançon, service de pneumologie, Besançon, France
10 APHP, service de pneumologie, Centre de compétence Maladies pulmonaires rares, Hôpital Européen Georges Pompidou, Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris, France
11 CHU Caen, Service d'anatomopathologie, Caen, France

Titre court :
BPC en France

Auteur correspondant :
Pr MARCHAND-ADAM Sylvain,
Service de pneumologie, CHRU Tours, Hôpital Bretonneau, 2 boulevard Tonnellé, 37044, Tours Cedex France ;
E mail : s.marchandadam@univ-tours.fr.
FAX: 33 2 47473882 ; Téléphone: 33 2 47474747

Reçu le : 07.04.19
Accepté le : 04.03.20

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé

Il existe peu de données concernant l'épidémiologie de la bérylliose pulmonaire chronique (BPC) en France. L'objectif de cette étude était de dénombrer les cas de BPC prévalents en France pendant la période de 2010 à 2014.

Méthodes : Une enquête nationale a été réalisée en France à l'aide d'un questionnaire spécifique diffusé auprès des services de Pneumologie et de Pathologie Professionnelle.

Résultats : Nous avons identifié 33 cas de BPC en France qui avaient été diagnostiqués entre 1982 et 2014. L'exposition était professionnelle dans 28/33 cas (85%), et concernait majoritairement les métiers de la fonderie (39% des cas). Un diagnostic de certitude était posé chez 29/33 cas (88%) avec l'association d'une hypersensibilité au Be et d'une granulomatose, les 4 cas restant étaient des BPC probables. Le diagnostic de granulomatose survenait en moyenne 4 ans après la fin de l'exposition. Le délai médian entre le diagnostic de granulomatose et le diagnostic de bérylliose était de 2 ans (0 à 38 ans). Nous retrouvions une prédisposition génétique chez 14 des 17 patients testés (82%).

Conclusion : Cette étude a permis de recenser 33 cas de BPC suivis en France entre 2010 et 2014. La méconnaissance de la BPC et des expositions favorisantes, l'apparition tardive après l'arrêt des expositions, la complexité de diagnostic, et les similitudes avec la sarcoïdose pourraient expliquer le faible nombre de cas recensés.

Mots clés : Bérylliose pulmonaire chronique, granulomatose, Sensibilisation au beryllium

Diagnostic difficulties of chronic pulmonary berylliosis in France

The epidemiology of chronic beryllium disease (CBD) in France is poorly understood. The aim of this study was to determine the number of cases of CBD diagnosed in France between 2010 and 2014.

Methods: We conducted a national survey using a specific questionnaire distributed by the professional pathology services.

Results: 33 CBD cases were reported in France between 1982 and 2014. 85% (28/33) of CBD cases resulted from professional exposure and mostly concerned foundry workers (39%). A definite diagnosis defined by the association of an abnormal beryllium lymphocyte proliferation test and of a granulomatous inflammatory response in the lung, was obtained in 29/33 cases (88%). The other cases were probable CBD, defined by a granulomatous lung disease with a beryllium exposure, but without evidence of beryllium sensitisation. The diagnosis of granulomatous disease was confirmed a mean of 4 years after the end of exposure. The median delay between diagnosis of a granulomatous disease and diagnosis of CBD was 2 years (range 0-38 years). A genetic predisposition was found in 14 of 17 tested patients (82%).

Conclusion: In this study, we report 33 cases of CBD diagnosed in France between 1982 and 2014. The poor understanding of CBD and the exposure leading to it, the late development after the end of exposure, the complexity of the diagnosis and the similarities with sarcoidosis may explain the small number of cases reported.

Key Words : chronic beryllium disease, beryllium sensitisation, granulomatous disease

Introduction

La bérylliose pulmonaire chronique (BPC) est une granulomatose pulmonaire diffuse consécutive à une hypersensibilité de type IV liée une inhalation de fumées et de poussières contenant du béryllium (Be) sous forme de métal ou de sels. Un polymorphisme de la chaîne HLA-DP β1 est associé à une susceptibilité à la sensibilisation au Be, et à la BPC (présence d'un glutamate en position 69 de la chaine β de l'HLA-DP). La BPC est donc une maladie environnementale faisant appel à un mécanisme immunologique, chez des sujets présentant une prédisposition génétique (1, 2). La méconnaissance de cette maladie rare et la difficulté d'en faire le diagnostic compliquent sa prise en charge. Le diagnostic de certitude d'une BPC repose sur la mise en évidence d'une hypersensibilité au béryllium à l'aide du test de prolifération lymphocytaire au béryllium (BeLPT) dans le sang ou le LBA et d'une granulomatose épithélioïde giganto-cellulaire sur un prélèvement histologique (ou sur un tableau biologique et radiologique compatible avec une granulomatose c'est-à-dire présentant des micronodules de distributions perilobulaires ou des poly adénopathies hilaires et médiastinales symétriques associés à une alvéolite lymphocytaire). En absence de démonstration de l'hypersensibilité au Be, le diagnostic n'est que probable en présence d'un tableau clinico-radiologique compatible avec une granulomatose chez un patient exposé au Be (3).

La BPC est une maladie majoritairement d'origine professionnelle. Le Be est utilisé dans diverses industries. L'exposition au béryllium méconnue ou insidieuse dans l'artisanat ou « cachée » dans l'industrie de hautes technologies favorise l'apparition de nouveaux cas. Les études épidémiologiques de ces 15 dernières années montrent que la limitation de l'exposition au Be à un seuil maximal d'exposition de $2\mu g.m^{-3}$ ne permet pas de prévenir parfaitement le risque d'apparition d'une BPC (4). La prévalence de la BPC aux Etats-Unis est estimée à 0,1-

7,8% chez les travailleurs exposés. Il existe très peu de données concernant l'épidémiologie de la BPC en France. Ainsi, 31 cas ont été décrits entre 1945 et 1995 (5). Pourtant, il est estimé qu'environ 12000 salariés sont exposés dans le cadre professionnel en France, les professions les plus classiquement représentées étant les travailleurs en fonderie ou dans la production de de métaux/alliages, les joailliers/bijoutiers, les prothésistes dentaires, les travailleurs en scierie mais également les industries de l'armement, du nucléaire et les hautes technologies dont le recyclage des composants électroniques (6). Si les données retrouvées dans les études longitudinales réalisées sur les travailleurs nord-américains s'appliquaient aux travailleurs exposés en France, le nombre de cas extrapolés de BPC serait entre 240 et 1800 cas en France.

L'objectif de notre étude était de déterminer le nombre de cas de BPC diagnostiqués et suivis en France pendant la période de 2010 à 2014.

Matériel et méthodes

Une enquête nationale a été réalisée en France à l'aide d'un questionnaire élaboré en vue de l'étude (annexe 1) et diffusé auprès des services de Pneumologie (n=40) et de Pathologie Professionnelle (n=26) des centres hospitalo-universitaires français, dans la revue « Info Respiration » et par mail aux médecins (environ 200 mails) du Groupe Sarcoïdose Francophone, du Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERMOP) et du groupe PAthologies Pulmonaires Professionnelles, Environnementales et Iatrogéniques (PAPPEI).

Les informations demandées concernaient les caractéristiques du patient, sa profession, son éventuelle durée d'exposition au béryllium, la recherche de granulomatose et sa preuve histologique, la recherche d'une hypersensibilité au béryllium, et la recherche d'une prédisposition génétique.

Résultats

Ces questionnaires ont permis le signalement de 33 cas de BPC en France diagnostiqués entre 1982 et 2014 dans 11 centres hospitaliers.

L'âge médian au diagnostic était de 48 ans (24-66 ans). Il existait une nette majorité masculine (85%) soit un *sex ratio* hommes/femmes égal à 5,6.

Bien que suspectée chez tous les patients et bien que 31 des 33 sujets aient bénéficié d'une consultation de maladies professionnelles, la confirmation d'une exposition professionnelle au Be après interrogatoire ou enquête spécifique par la médecine du travail ou par la consultation de maladies professionnelles n'était présente que dans 28 cas. L'exposition professionnelle induisant une BPC était principalement retrouvée chez les travailleurs en fonderie, dans 39% des cas (n = 13). On retrouvait également 6 sujets exposés dans le cadre de leur profession de prothésiste dentaire (18% des cas) et 4 sujets exposés en bijouterie artisanale (12% des cas). Une exposition était retrouvée dans le cadre de l'industrie aéronautique dans 3% des cas (n=1) et dans le cadre de l'électronique dans 6% des cas (n=2). Enfin, une exposition dans la métallurgie hors fonderie était retrouvée dans 6% des cas (n=2).

Parmi les 5 cas où l'exposition au Be n'était pas retrouvée au niveau professionnel, il a été retrouvé 3 expositions environnementales non professionnelles avec en particulier des bleus de travail ramenés à la maison dans deux des cas avec une bérylliose développée chez l'épouse d'un travailleur en fonderie et chez la fille de parents travaillant tous deux dans une usine d'électrométallurgie, mais également un cas survenant chez une femme habitant à proximité d'un site industriel utilisant du béryllium. Il n'existait aucune exposition spécifique au Be identifiée chez un patient travaillant à la découpe de produits surgelés et chez un travailleur du bâtiment. Lorsqu'elle était connue, la durée médiane d'exposition au Be était de 7 ans (1-43 ans, n= 28).

La présence de granulomes épithélioïdes sans nécrose caséeuse était mise en évidence sur des biopsies bronchiques dans 8 cas, sur des biopsies pulmonaires dans 11 cas (dont deux cas qui avaient déjà un diagnostic de granulome sur des biopsies bronchiques), sur des biopsies hépatiques dans 3 cas, cutanées dans 2 cas et ganglionnaires dans 2 cas. Il apparaît qu'un diagnostic de granulome certain était donc retrouvé chez 22 patients (67%). Dans les 11 cas où aucun granulome n'était documenté histologiquement (3 cas sans prélèvement réalisable et 8 cas où le prélèvement était non contributif), le diagnostic de granulomatose pulmonaire était porté devant une présentation clinico-biologique compatible (une alvéolite lymphocytaire dans 8 cas et/ou un scanner thoracique compatible avec une granulomatose pulmonaire dans 8 cas).

Sur l'ensemble des données scannographiques qui ont bénéficié d'une relecture (n=15), l'aspect était compatible avec une granulomatose pulmonaire dans 13 cas. Dans les 2 autres, l'anomalie scannographique prédominante était le verre dépoli.

On retrouvait une alvéolite lymphocytaire chez l'ensemble des 17 patients pour lesquels les données du LBA étaient disponibles avec un taux de lymphocytes médian de 51% (de 13 à 84%).

Un diagnostic de certitude de BPC était posé chez 29/33 cas devant l'association d'une hypersensibilité au Be et d'une granulomatose (prouvée histologiquement dans 19 cas et avec tableau biologique et radiologique évocateur dans 10 cas). L'hypersensibilité au béryllium était retrouvée dans le sang chez 27/31 patients testés et dans le LBA chez 8 des 8 patients testés (6 des 8 patients avec un LBA positif étaient aussi positifs dans le sang).

Dans 4/33 cas, le diagnostic de bérylliose était probable, avec la présence d'une granulomatose prouvée histologiquement et d'une exposition au Be confirmée en consultation de maladies professionnelles (dans 2 cas le BeLPT était négatif dans le sang, non répété et non réalisé sur le LBA ; dans 2 cas le BeLPT n'était pas réalisé ni dans le sang ni le LBA). La

présence d'un glutamate en position 69 de la chaine beta du HLA DP était retrouvée dans 14 des 17 cas testés (82%).

Le délai médian entre le début d'exposition au Be et le diagnostic de granulomatose était de 14 ans (1-47 ans, n=26). Seuls 12/26 cas avaient un diagnostic de granulomatose posé alors qu'ils étaient encore exposés au Be. Le diagnostic de granulomatose survenait après une durée médiane de 1 an après la fin de l'exposition rapportée (entre 17 ans avant la fin de l'exposition au Be et 41 ans après).

Le diagnostic de bérylliose était porté dès le diagnostic de granulomatose chez 12/26 cas. Le délai médian entre le diagnostic de granulomatose et le diagnostic de bérylliose était de 2 ans (0 à 38 ans).

Discussion

Notre étude a permis de recenser 33 cas de bérylliose pulmonaire chronique diagnostiqués en France entre 1982 et 2014. Les critères diagnostiques étaient respectés avec un diagnostic de BPC certaine dans la majorité des cas. Nous retrouvions une prédisposition génétique chez 14 des 17 patients testés (82%), cohérente avec les résultats des principales études (7). Les données provenant de cette cohorte confirment les difficultés du diagnostic de la BPC en France.

Selon l'analyse de la base de donnée COLCHIC de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (l'INRS) il apparait qu'en France, le nombre de salariés exposés au Be serait compris entre 9400 et 14400, avec pour environ 14% d'entre eux des expositions à des niveaux supérieurs à 2µ/m3, pendant une durée supérieure à 8h par jour, malgré les recommandations de prévention d'exposition en vigueur (6). Nous estimons que nous devrions observer un nombre prévalent de BPC entre 240 et 1800 cas en France. Notre recensement de 33 cas semble donc clairement sous-estimer le nombre de cas réels de BPC en France. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer notre faible nombre de cas déclarés : a/ l'existence probable

de cas diagnostiqués non déclarés du fait d'un recueil par questionnaire à distance ; b/ l'existence de cas de BPC non suivis par les pneumologues recensés ; c/ le défaut de diagnostic des cas de BPC en lien avec une méconnaissance des expositions au Be, de la maladie et ou en lien avec les difficultés de réalisation du diagnostic.

La grande variété d'exposition au Be, dans des professions très diverses, complexifie les campagnes de prévention et les enquêtes diagnostiques. Certaines professions sont connues pour être à haut risque telles que l'industrie aéronautique, l'industrie nucléaire, l'industrie électronique et électrique, la dentisterie, mais d'autres professions n'évoquent pas au premier abord une exposition au Be telles que la joaillerie, l'horlogerie, voire la construction. Notre étude retrouve les mêmes expositions professionnelles au Be que celles de l'étude française de l'INRS (6), ou celles aux Etats-Unis (7), telles que les expositions en fonderie, chez les prothésistes dentaires et la joaillerie. L'interrogatoire des expositions au Be reste un élément crucial de la démarche diagnostique.

La difficulté de diagnostic de BPC provient en partie de la méconnaissance de l'utilisation professionnelle du Be par le salarié voire par l'employeur et le médecin du travail. Malgré une enquête spécifique de la médecine travail ou de la consultation de maladies professionnelles, l'origine professionnelle n'a pas été prouvée dans 1 cas.

L'évolution insidieuse de la BPC est un autre facteur limitant son diagnostic. Quatorze des 26 patients (54%) de notre étude n'étaient plus exposés au Be au moment du diagnostic de granulomatose et la durée entre la fin de l'exposition au Be et le diagnostic de granulomatose était en médiane de 1 an (entre 17 ans avant la fin de l'exposition au Be et 41 ans après). Même si les études de dépistage par Be-LPT chez les salariés exposés au Be suggèrent que la sensibilisation au Be est précoce et que la poursuite de l'exposition est le principal facteur d'apparition d'une BPC (7, 9), il a été estimé que seul 35% des sujets seraient toujours exposés au Be au moment du diagnostic de BPC (10).

La BPC est une maladie méconnue des professionnels de santé ce qui occasionne un retard à la recherche de l'hypersensibilité au Be ou un retard à l'adressage en consultation de maladies professionnelles. Un diagnostic erroné de sarcoïdose est fréquent en raison d'une présentation clinico-radiologique très proche de celle de la BPC (8). Notre étude retrouve que 14/26 patients avaient été suivis initialement avec un diagnostic erroné de sarcoïdose. Le diagnostic de BPC était porté en médiane de 2 ans après celui de la granulomatose et dans un cas jusqu'à 38 ans plus tard.

Le diagnostic de certitude de BPC nécessite la réalisation du Be-LPT. Ce test nécessite l'utilisation de produit radioactif. Malheureusement, pour des raisons d'accréditation et de normes de sécurité, ce test n'est plus réalisable en France depuis plusieurs années. Cela contribue aux difficultés et aux retards diagnostiques de la BPC.
Cependant, il peut être utile de relever que le laboratoire d'immunologie et allergie du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) de Lausanne en Suisse a développé une démarche diagnostique comprenant le réalisation d'un test de prolifération lymphocytaire par cytométrie en flux (CFSE) accompagné d'un EliSpot spécifiques au béryllium. (11)

En conclusion, la bérylliose pulmonaire chronique reste une maladie largement sous-diagnostiquée en France, alors que les expositions professionnelles sont nombreuses. Des efforts restent à faire afin que l'exposition au béryllium ne soit pas méconnue, et qu'une démarche diagnostique adaptée soit proposée dès lors qu'une exposition est suspectée.

Remerciement

Nous remercions Dr Vincent Aubert pour ses conseils et sa relecture du manuscrit.

1. Marchand-Adam S, Valeyre D. La bérylliose pulmonaire chronique: un modèle d'interaction entre environnement et prédisposition génétique. Minéralogie, toxicologie, épidémiologie et facteurs de risque (1ère partie). Rev Mal Respir 2005;22:257–269.
2. Fontenot AP[1], Falta MT[2], Kappler JW[3], Dai S[4], McKee AS. Beryllium-Induced Hypersensitivity: Genetic Susceptibility and Neoantigen Generation. J Immunol 2016 ;196:22-7
3. Marchand-Adam S, Guillon F, Brauner M, Valeyre D. La bérylliose pulmonaire chronique: un modèle d'interaction entre environnement et prédisposition génétique. Pathogénie, expression clinique, prévention et législation (2nd partie). Rev Mal Respir 2005;22:271–87.
4. Kreiss K, Day GA, Schuler CR. Beryllium: a modern industrial hazard. Annu Rev Public Health 2007;28:259–277.
5. Solvignon L. La Bérylliose : maladie méconnue? Bilan épidémiologique actuel en France et dans le monde. thèse de médecine. Université claude Bernard, Lyon I ; 1995. p98.
6. Vincent R, Catani J, Créau Y, Frocaut A-M, Good A, Goutet P, Hou A, Leray F, André-Lesage M-A, Soyez A. Occupational exposure to beryllium in French enterprises: a survey of airborne exposure and surface levels. Ann Occup Hyg 2009;53:363–372.
7. Balmes JR, Abraham JL, Dweik RA, Fireman E, Fontenot AP, Maier LA, Muller-Quernheim J, Ostiguy G, Pepper LD, Saltini C, Schuler CR, Takaro TK, Wambach PF, ATS Ad Hoc Committee on Beryllium Sensitivity and Chronic Beryllium Disease. An official American Thoracic Society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:e34-59.
8. Mayer AS, Hamzeh N, Maier LA. Sarcoidosis and chronic beryllium disease: similarities and differences. Semin Respir Crit Care Med 2014;35:316–329.
9. Harber P, Bansal S, Balmes J. Progression from beryllium exposure to chronic beryllium disease: an analytic model. Environ Health Perspect 2009;117:970–974.
10. Newman LS, Mroz MM, Balkissoon R, Maier LA. Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: a longitudinal study of disease risk. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:54–60.
11. Lazor R, Aubert V, Dorribo V, Chagnon Krief P, Ottesen Montangero S, Wild P, Bieler G, Geiser T, Valeyre D, Berode M, Danuser B. Prevalence of beryllium sensitization in patients diagnosed with sarcoidosis. Eur Respir J 2012; 40: Suppl. 56 p3627.

Tableau 1 : expositions au Be et diagnostics de BPC

	Nombre de cas (total n=33)
Exposition au Be professionnelle:	28
-Fonderie	13
-Prothésistes dentaires	6
-Bijouterie artisanale	4
-Industrie aéronautique	2
-Industrie de l'électronique	1
-Métallurgie	2
Exposition au Be non professionnelle	4
Exposition au Be non retrouvée	1
Diagnostic histologique de granulomatose sur au moins un site prélevé	22
Site de prélèvement positif	
bronchique	8
pulmonaire	11
hépatique	3
cutanée	2
ganglionnaire	2
Diagnostic clinico-radiologique de granulomatose sans histologie	11
Diagnostic d'hypersensibilité au Be sur au moins un prélèvement :	29
Sur prélèvement sanguin	27
Sur LBA	8
Diagnostic certain de BPC	29
Diagnostic probable de BPC	4

Annexe

Adresse et conditions d'envoi de matériel au CHUV :

PD Dr V. Aubert

Laboratoire de diagnostic

Service d'immunologie et allergie

CHUV – BH-19

CH-1011 Lausanne

Conditions : Un volume total de sang sur EDTA de 30 ml est nécessaire avec si possible, un délai maximum de 12 heures entre la prise de sang et la réception au laboratoire.

Le prix se monte à : CHF 153.00 pour CFSE et CHF 153.00 pour EliSpot.